

THESIS

BONN

1969

**Die Beurteilung klinischer und experimenteller
Untersuchungsergebnisse nach Magentiefkühlung
auf der Grundlage eigener Hunderversuche
mit einer offenen Durchströmung**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

Harald Schütt
aus Wismar

Kiel 1969



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Die Beurteilung klinischer und experimenteller
Untersuchungsergebnisse nach Magentiefkühlung
auf der Grundlage eigener Hundeversuche
mit einer offenen Durchströmung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität
zu Bonn

vorgelegt von Harald Schütt
aus Wismar

1969

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

Referent: Prof. Dr.med. Gütgemann
Korreferent: Prof. Dr.med. Dohrmann

Tag der mündlichen Prüfung: 14.4.1969

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn
Direktor: Prof. Dr. Gütgemann

Meiner lieben Mutter

Disposition:

- I. Einleitung
- II. Entwicklung der Magenkühlung
 1. Allgemeine Hypothermie durch Magenkühlung
 2. Lokale Magenkühlung
 - a) geschlossene Methode
 - b) offene Methode
 - c) klinische Anwendung
 - d) Physiologie der lokalen Magenkühlung
 3. Magentiefkühlung
- III. Experimentelle und klinische Ergebnisse der Magentiefkühlung
 1. Zur Technik der Magentiefkühlung
 2. Tierexperimentelle Ergebnisse
 - a) Einfluß auf die Sekretion
 - b) Einfluß auf die Magentemperatur
 3. Klinische Anwendung
 - a) Indikation und Kontraindikation
 - b) klinisches Vorgehen
 - c) klinische Ergebnisse
 - d) Komplikationen
 4. Einfluß der Tiefkühlung auf die
 - a) Funktion
 - b) Morphologie des Magens
- IV. Eigene Experimente mit der offenen Tiefkühlung
 1. Methodik
 2. Ergebnisse
- V. Diskussion
 1. Vorteile der offenen Durchströmung
 2. Analyse der eigenen Ergebnisse
- VI. Stellungnahme zur Magentiefkühlung als klinisches Verfahren und als physiologisches Experiment
- VII. Zusammenfassung

I. Einleitung

Die ersten Berichte von O.H. Wangensteen und Mitarbeiter, die 1962 eine einstündige Tiefkühlung des Magens als neue Behandlungsmöglichkeit peptischer Magen-Zwölffingerdarmgeschwüre angaben (15, 16, 98, 99, 120, 121), hatten angesichts der noch unbefriedigenden Ergebnisse der Ulcus-Therapie weitverbreitete Aufmerksamkeit gefunden. Das Prinzip des Verfahrens besteht darin, durch eine Magen-kühlung mit Temperaturen um -15° eine verminderte Produktion des proteolytisch wirksamen, sauren Magensaftes zu erreichen und dadurch für die Heilung peptischer Geschwüre günstigere Bedingungen zu schaffen. Nach neueren Schätzungen sind seitdem 10 - 15.000 Patienten auf diese Weise behandelt worden (133). Die häufigste Komplikation ist das Auftreten von umschriebenen Schleimhautnekrosen, die ihrerseits Magengeschwürsbildungen und Blutungen hervorrufen (13, 19, 33, 45, 51, 55, 60, 75, 78, 82, 83, 86, 101, 114). Der anfängliche Optimismus ist inzwischen einer zunehmend kritischen Beurteilung gewichen (11, 30, 37, 65, 73, 84, 95, 96, 112, 115).

Die vorliegende Arbeit berichtet über 30 Hundeversuche, in denen der Magen mit einer auf -11° bis -20° gekühlten Flüssigkeit offen, d.h. ohne Verwendung eines Ballonkatheters, durchströmt wurde. Den Anstoß zu diesen Versuchen gab die eigene Beobachtung, daß ein Ballon auch bei maximaler Füllung der Magenwand nicht gleichmäßig anliegt, was von Blumgart (17), Girardet (34) und Wangensteen (127) bestätigt wurde. Damit erhob sich die Frage nach den Folgen einer offenen Magentiefkühlung für die Morphologie und Funktion der Schleimhaut. Weiterhin soll nach einem Über-

⁺) Auszugsweise vorgetragen auf der 131. Tagung der Vereinigung Niederrheinisch-Westfälischer Chirurgen vom 23.-24. Oktober 1964 in Köln

blick über die Ergebnisse anderer Autoren zu der Problematik der therapeutischen Magentiefkühlung Stellung genommen werden.

II. Entwicklung der Magenkühlung

Die intragastrische Kühlung hat drei Ziele:

1. Als "Allgemeine Magenkühlung" die Herabsetzung der Körpertemperatur,
 2. als "lokale Magenkühlung" die Blutungsstillung, wobei die Körpertemperatur auf normaler Höhe gehalten wird,
 - a) geschlossen, d.h. mit Ballonkatheter,
 - b) offen, d.h. ohne Ballonkatheter,
 3. als Magentiefkühlung die Heilung peptischer Geschwüre.
1. Khalil und McKeith (66) beschrieben 1954, daß sie durch Magenkühlung nach vorheriger experimenteller Erprobung die Körpertemperatur eines fiebernden Kindes senkten, indem sie wiederholt Eiswasser in einen im kindlichen Magen befindlichen Ballon füllten. Khalil (67), Barnard (6) und Holt (56) haben dieses Prinzip zu einem Verfahren weiterentwickelt, durch das eine allgemeine Hypothermie erreicht wird. Die genannten Autoren geben im Vergleich zur Oberflächen- und extrakorporalen der intragastrischen Kühlung den Vorzug, da infolge der anatomischen Lage des Magens zu den großen Gefäßen und den stark durchbluteten Organen eine allgemeine Temperatursenkung schneller und gleichmäßiger zu erreichen sei. Gegenüber der Oberflächenunterkühlung hat die Magenkühlung außerdem den Vorteil, daß bei der Wiederaufwärmung kein Blutdruckabfall durch Erweiterung peripherer Gefäße eintritt, und die Leber schon am Anfang so erwärmt wird, daß sie den erhöhten Stoffwechselanforderungen besser gerecht werden kann (66).
- Barnard (6) entwickelte 1956 eine Kühlapparatur, mit der

innerhalb von 1 1/2 bis 2 Stunden die Körpertemperatur von 37 auf 28°C gesenkt werden kann. In einer Kühltruhe befindet sich Wasser, dessen Temperatur über einen Thermostaten zwischen 5 und 8° C gehalten wird. Die Füllung des im Magen befindlichen Latex-Ballons geschieht mittels einer elektrischen Zentrifugalpumpe, die Entleerung durch einfache Heberung. Die Geschwindigkeit der Pumpe wird durch einen Rheostaten reguliert. Die Höhe des Flüssigkeitsspiegels in der Truhe ist ein Maß für die Menge des Rückflusses, der durch den Höhenunterschied zwischen Magenballon und Kühltruhe beeinflußt werden kann. Sinkt der Flüssigkeitsspiegel in der Truhe, besteht die Gefahr einer Überdehnung und Perforation des Magens. Unterschreitet der Flüssigkeitsspiegel eine bestimmte Höhe, schaltet sich die Pumpe aus. Umgekehrt bedeutet ein Ansteigen des Spiegels, daß mehr Wasser heraus- als hereinfließt, was durch Beschleunigung der Pumpengeschwindigkeit ausgeglichen werden kann. Bei den histologischen Untersuchungen konnte Barnard keine Schädigung der Magenschleimhaut feststellen.

Holt (56) benutzte für seine Versuche einen mit Eiswasser gefüllten 160-Liter-Tank, der 1,5 m oberhalb des Operationstisches angebracht war. Der Einfluß erfolgte der Schwere nach unter Verwendung eines Dreiwegehahnes wie bei der Direkttransfusion in Portionen von 50 ml bis zu einem Gewicht von 1/12 des Hundes. Der Rückfluß geschah durch eine Wasserstrahl- oder Motorpumpe. Bei einer Durchflußmenge von 2 Litern pro Minute sank die Rektaltemperatur innerhalb von 2 1/2 bis 3 Stunden auf 23,2°C, die Herzfrequenz von 210 auf 40 pro Minute. Der Kühlballon bestand aus mehreren Schichten und war durch einen doppelläufigen Schlauch mit dem Pumpsystem verbunden. Die Ballonfüllung betrug 600 ml bei einer Temperatur um 3°, das rückfließende Wasser wurde durch ein System von Kühlschlangengeleitet.

Die Magenkühlung zur allgemeinen Hypothermie hat sich jedoch nicht durchgesetzt.

2. Lokale Magenkühlung

a) geschlossene Methode

O.H. Wangensteen und Mitarbeiter berichteten 1958 über die Auswirkungen der Kühlung auf die Magenphysiologie. Die ermittelte Durchblutungsverminderung führte zur Anwendung der lokalen Magenkühlung bei Blutungen aus Oesophagusvarizen und Magen-Zwölffingerdarmgeschwüren. Eine periphere Aufwärmung wirkt einem Absinken der Körpertemperatur entgegen. Als Kühlmittel diente ein 50%iges Alkohol-Wasser-Gemisch, welches sich in einer Kühlkammer bei $2 - 5^{\circ} \text{C}$ befand. Der Einfluß erfolgte durch den inneren Teil eines doppellumigen Ballonkatheters mittels einer Motorpumpe. Ein in Höhe der Kühlkammer befindlicher Schwimmer, der über eine Mikrometerschraube auf die Pumpe einwirkte, regulierte die Geschwindigkeit. Der Rückfluß geschah durch den äußeren Katheterteil und konnte durch eine Klemmschraube variiert werden.

Henderson (47) schloß den Einflußschlauch an eine Wasserleitung an und leitete das Wasser in zahlreichen Kühlschlangen durch ein Eiswasserbad. Den Einflußdruck, der etwa 100 mm Hg betrug, registrierte ein Manometer. In dem Ballonkatheter befand sich eine Vorrichtung zur Bestimmung des Ballon-Innendrucks ($25 - 30 \text{ cm H}_2\text{O}$). Der Rückfluß erfolgte nach dem Heberprinzip, die Durchflußmenge betrug 200 - 600 ml pro Minute.

Levy (75) führte die Magenkühlung nach einer Gastrotomie durch, indem er in den Magen viele Kühlspiralen legte. Als Vorteil gegenüber den anderen Methoden gab der Autor an, daß auf diese Weise der Magen nicht perforieren kann.

Bei dem von Holt (57) angegebenen System besteht der Hitzeaustauscher aus einem 5,5 m langen Schlauch, der sich in einem mit Eiswasser gefüllten Reservoir befindet. Als Kühllösung fand ein von Wangensteen ent-

wickeltes Gemisch (Glukose 50 g; NH_4Cl 2 g; KCl 0,75 g; NaHCO_3 bis pH 7,4 und Aqua dest. ad. 1.000 ml) Anwendung. Diese Lösung befand sich in einem Gefäß, dessen untere Öffnung mit einem Fingerling verschlossen war, welcher sich durch den Druck der Flüssigkeitssäule aufblähte. Eine Überdehnung des Magens verhinderte die Verbindung des Fingerlings mit einer Zentrifugierpumpe (600 ml / min). Ein Sinken des Flüssigkeitsspiegels führte zu einem Erschlaffen des Fingerlings, damit zum Abschalten der Pumpe. Im doppelläufigen Katheter erfolgte der Rückfluß durch den äußeren Teil. Die Ballonfüllung betrug 300 ml bei insgesamt 1.000 ml im System. Die Rückflußtemperaturen lagen um durchschnittlich 4° höher als die des Einflusses.

Antiles (3) experimentierte mit einem gasförmigen Kühlmittel (Octafluorocyclobutan = Freon C 318). Die geringe Elastizität des mit einem Kunststoffgeflecht versehenen Ballons wie auch das Sicherheitsventil am Einlaßschlauch verhinderten eine Überdehnung des Magens. In 15 - 30 Min. konnte die Temperatur in der Submucosa auf $8 - 15^\circ$ herabgesetzt werden. Ohne äußere Erwärmung sank die Rektaltemperatur auf $30 - 31^\circ$.

b) offene Methode

Sandler (109) und Mitarbeiter sehen den Vorteil einer offenen Durchströmung des Magens in einer schnelleren und gleichmäßigeren Abkühlung. Als Kühlflüssigkeit diente die Lösung nach Wangenstein, die mit 5°C zunächst in Pylorusnähe gelangte. Die Flüssigkeit zirkulierte zur Cardia, wo sie durch viele kleine Perforationen im äußeren Katheterteil wieder aus dem Magen fließen konnte. Den Transport bewerkstelligte eine Sigmamotorpumpe (100 ml. pro Minute). Die rückfließende Lösung gelangte durch in Eisbrocken und Salz gelagerte Kühlschlange zum Patienten zurück. Die Rückflußtemperaturen betrugen 15° . Die Beobachtung der

Flüssigkeitsfarbe ermöglichte die Beurteilung, ob die Blutung zum Stehen gekommen war. Dazu mußte die Lösung von Zeit zu Zeit erneuert werden. In 4 Stunden gingen 300 ml Flüssigkeit durch den Pylorus verloren.

Holt wendete die offene Durchströmung mit der oben beschriebenen Methodik an. Durch stündliche Magenentleerung konnte ein Flüssigkeitsverlust von durchschnittlich 100 ml pro Stunde festgestellt werden. Der Rückfluß hatte sich um 7° erwärmt. Durch die Magenspülung entstand kein Elektrolytverlust, der pH-Wert der Lösung sank von 7,4 auf 5,2.

O.H. Wangensteen (124) bemerkte bei der offenen Kühlung im Hunderversuch einen Verlust von 20 - 50 ml pro Stunde, wies aber daraufhin, daß der menschliche Sphincter pylori die Entleerung des Magens nicht in dem Maße verhindert wie beim Hund. Außerdem sei die offene Methode nur für Patienten mit vollem Bewußtsein geeignet, weil sonst die Gefahr der Aspiration bestehe.

S.L. Wangensteen (125) hält die offene Methode für schlechter, weil, neben der Aspirationsgefahr und dem Verlust in den Darm, die Möglichkeit besteht, daß Blutkoagula das Kühlsystem verstopfen. Besonders wichtig aber sei die Tatsache, daß der Pylorus nach 8 Stunden Kühldauer erschlaffe und dadurch eine große Menge des Kühlmittels in den Darm gelange. Schwere Diarrhoen seien die Folge. Damit wäre die offene Magen Kühlung zur Blutungsstillung auf die kurze Dauer von 8 Stunden begrenzt, was für den klinischen Gebrauch unzureichend sei. Die offene, lokale Magen Kühlung wird daher nicht mehr durchgeführt.

c) Klinische Anwendung der lokalen Magen Kühlung

Der Patient befindet sich in halbsitzender Lage in einem mit Wärmematten ausgestatteten Bett. Nach leichter Sedierung und Lokalanaesthesie des Rachens saugt man

durch einen nasalen Schlauch die Blutkoagula sorgfältig ab. Dieser Schlauch bleibt zur Kontrolle der Blutung auch während der Kühlung liegen. Der über dem doppelwandigen Katheter zusammengefaltete Ballon wird durch Rachen und Oesophagus in den Magen eingeführt. In kleinen Portionen erfolgt die Ballonfüllung mit einem 50%igen Alkohol-Wassergemisch von 4° C mit 700 - 1.000 ml. Die Einflußtemperaturen betragen 4° C. Eine Rektalsonde registriert die Körpertemperatur, die nicht um mehr als 2 - 3° fallen soll.

Kommt es nach 2 - 4 Stunden zur Blutungsstillung, wird darüberhinaus noch weiter gekühlt und gegebenenfalls notwendige Transfusionen zusätzlich durchgeführt. Wenn nach Abschluß der Kühlung die Blutung steht, bleibt der Kühlballon noch 24 Stunden im Magen liegen, um bei einer Rezidivblutung erneut kühlen zu können.

Gute Ergebnisse werden bei der Behandlung von Blutungen aus Oesophagusvarizen, Magen- und Zwölffingerdarmschwüren erzielt. Weniger erfolgreich war die Kühlung bei postoperativen Blutungen, Steroid- und Stressulcera sowie bei Magentumoren.

Eine Zusammenstellung aus der Literatur (73, 92, 104, 118, 123, 124, 125) zeigt folgende Ergebnisse:

	Oesophagus- varizen	Ulcus duodeni	Ulcus ventriculi	Steroid ulcus	Tumor
Zahl	71	21	12	21	6
gestillt	62	20	10	6	4
%	87%	95%	83%	28%	67%

Die Anzahl der Rezidivblutungen ist hoch, die Blutungsursache wurde nicht beseitigt. Es handelt sich hier auch nach Auffassung anderer Autoren um ein Verfahren, durch das Zeit gewonnen werden kann, um den präoperativen Zustand des Patienten zu verbessern und damit die Mortalität zu senken (29, 37, 40, 53, 58, 73, 105, 122, 129, 132).

Die Beobachtung, daß eine Varizenblutung auch dann aufhörte, wenn der Ballon nur im Magen und nicht in der Speiseröhre lag, weist daraufhin, daß die Blutungsstillung durch die Kühlung als solche und nicht nur durch Kompression der Gefäße erreicht wird.

d) Physiologie der lokalen Magenkühlung

Die lokale Magenkühlung hat prinzipiell auf den Magen und seine Nachbarorgane ähnliche Auswirkungen wie die Tiefkühlung. Auf die physiologischen Untersuchungsergebnisse soll daher kurz eingegangen werden.

Sekretion: Bei Schleimhauttemperaturen von 10 - 15° C stellte Wangenstein (123, 124) eine um durchschnittlich 75% verminderte Sekretion fest. Aus der histologisch nachgewiesenen Zunahme der Pepsinogengranula in den Hauptzellen schließt Wangenstein auf eine gestörte Pepsinbildung. Mackenzie (79) untersuchte die Plasma-Pepsinogenkonzentration in den Magenvenen von Hunden. Diese spiegelt die Veränderungen der Aktivität der Hauptzellen wider. Bei einer Schleimhauttemperatur von 14° C traten die niedrigsten Werte auf (111 mg pro ml), während beim Erwärmen die Pepsinogenwerte das Normalmaß schnell überstiegen. Mackenzie vermutet eine Blockierung der Pepsinbildung durch die niedrige Temperatur. Wangenstein spricht von einem Rebound-Effekt. Untersuchungen von Salmon (108) zeigen bei lokaler Kühlung eine Einschränkung der Sekretinbildung im Darm.

Griffen (38,39) prüfte das Verhalten der Sekretion bei isolierter Antrumkühlung. Nach Abtrennen des Antrum vom übrigen Magen und Verbindung der denervierten Fundustasche mit dem Jejunum durchströmte Griffen das Antrum mit verschiedenen sekretionsfördernden Lösungen bei 8 - 10°. Außer bei der HCL-Durchströmung war immer eine Verminderung der Sekretion gegenüber den Normothermiewerten festzustellen. Griffen diskutiert daher, ob bei der Kühlung die sekretionsaus-

lösende Wirkung der stimulierenden Lösungen auf die antrale Sekretionsphase ausbleibt.

Verdauungsaktivität: In mehreren Versuchen konnten Wangenstein und Mitarbeiter die reduzierte Verdauungsaktivität demonstrieren. Ein mit Magensaft perfundierter Katzenoesophagus perforierte bei normaler Temperatur in zwei Stunden. Bei Kühlung des Magensaftes auf 20° trat weder eine Oesophagitis noch eine Perforation ein (124). Ein Laubfrosch wird bei 26° im Magen eines Ochsenfrosches vollständig verdaut. Bei 2° C fand sich nach 11 Stunden noch ein lebender, nach 24 Stunden ein zwar toter, aber unverdauter Frosch. Ein mit einer Sauerstoffsonde verbundener und in einen Hundemagen praktizierter Frosch lebte bei 4° Magentemperatur noch nach 36 Stunden. Im menschlichen Magen zeigt ein Fleischstückchen in einem weitmaschigen Gazebeutel bei Normothermie einen Gewichtsverlust von 55%, bei der Magenkühlung von 18% (56). Die Ergebnisse von Peter (97) zeigen die Abhängigkeit der Verdauung von der Temperatur. Er stellte fest, daß die niedrigste Temperatur, bei der noch eine Verdauung stattfindet, bei $30 - 31^{\circ}$ liegt. Auch die Resorption von radioaktiv markiertem Eiweiß ist deutlich gehemmt (117).

Magendurchblutung: Salmon (107) bestimmte die Magendurchblutung, indem er unter Heparinisierung eine Messung des venösen Rückflusses vornahm. Durch eine Splenektomie blieben die venösen Arkaden unversehrt. Die rechte Vena gastroepiploica wurde nahe am Pylorus unterbunden, ebenso die Milzvenenzuflüsse, die aus der Bauchspeicheldrüse kommen. Auf diese Weise floß - mit einigen Ausnahmen - das venöse Magenblut durch die Milzvene, in die, nahe der Einmündung in die Vena portae, ein Ypsilonstück eingesetzt war. Hier wurde sowohl vor dem Einführen des Ballons als auch bei normothermer Auffüllung (38°) und bei der Magen-

temperatur von 15° das ausfließende venöse Blut 2 Minuten lang aufgefangen, gemessen und reinfundiert. Bei der Füllung des Ballons in Normothermie erfolgte eine Abnahme der Durchblutung von durchschnittlich 2,9 auf 2,6 ml pro kg pro Minute. Bei 15° verminderte sich die Durchblutung um 66,2%, und zwar von 2,6 auf 0,8 ml pro kg pro Minute. Salmon schließt daraus, daß dieses Ergebnis auf die Kühlung als solche und nicht auf die Magendehnung oder eine Gefäßkompression zurückzuführen sei. Nicoloff (92) stellte bei elektromagnetischer Durchblutungsmessung in der Arteria gastropiploica eine Verminderung der Durchblutung von 65 bis 75% fest. Nach Farbstoffinjektion in den Truncus coeliacus zeigte die Mucosa eine Ischaemie bei $10 - 15^{\circ}$. Als mögliche Ursachen kommen arterielle Spasmen, Erhöhung der Blutviscosität und Verstärkung des Sympaticotonus in Frage. S.L. Wangensteen (128) sah bei der lokalen Magen Kühlung nach einer Stunde eine Erhöhung des Hämatokrits um 17%.

Die Darmmotilität verschwindet bei Temperaturen von 30° (92, 124).

Leberdurchblutung: S.L. Wangensteen (128) ermittelte die Gesamtleberdurchblutung durch den Bromthaleintest bei Normothermie, bei normothermer Ballonfüllung und Einflußtemperaturen von $0 - 2^{\circ}$. Die normotherme Ballonfüllung verursacht keine signifikanten Veränderungen, während es durch die Magen Kühlung zu einer Durchblutungsverminderung um 31% kam. Mit einer elektromagnetischen Durchflußmessung wurde von Peter (100) die Durchblutung untersucht. Bei einer Magenwandtemperatur von $10 - 15^{\circ}$ C sank die Durchblutung in der Arteria gastrica sinistra um 64,3%, in den Epiploica-Gefäßen um 58%. Die Lebertemperatur betrug 16° . Unter diesen Umständen verminderte sich der Blutfluß in der Arteria hepatica um 51,6%, in der Vena portae um 35% und in der Arteria mesenterica um 23%. Das stärkere

Sinken der Durchblutung in der Arteria hepatica wird auf ihre Lage zum gekühlten Magen zurückgeführt. Den verminderten Blutfluß in der Pfortader bringt Peter mit dem Abnehmen der Durchblutung in der Arteria mesenterica und den Magenarterien in Zusammenhang. Die Arteria mesenterica ist wegen der erniedrigten Peritoneumtemperatur weniger durchblutet. Peter wirft die Frage auf, ob bei Patienten mit Leberschäden eine lokale Magenkühlung durchgeführt werden soll. Er vertritt die Auffassung, daß der Stoffwechsel der Leber bei einer Temperatur von 16° so reduziert ist, daß eine verminderte Durchblutung getragen werden kann. Heimbürger (44) untersuchte die Pfortaderdurchblutung bei Normaltemperatur, allgemeiner Hypothermie (33° C) und lokaler Magenkühlung bei Schleimhauttemperaturen von 20° . Er bestimmte die Zeit, innerhalb derer 50 ml Blut durch eine in der Vena portae gelegene Kanüle in ein Gefäß flossen. Während der allgemeinen Hypothermie kam es zu einer Verminderung von 30,1 auf 21,3 ml pro kg pro Minute. Die lokale Hypothermie führte zu keiner Veränderung (30,4 ml pro kg pro Minute). Heimbürger folgert daraus, daß die Magenkühlung infolge der verminderten Magendurchblutung zu einer kompensatorischen Mehrdurchblutung in den anderen Eingeweiden führt. Die Sauerstoffsättigung des Blutes war in allen Fällen unverändert. Welch (132) ist der Auffassung, daß die erniedrigte Lebertemperatur den Sauerstoffbedarf senkt und damit einem hypoxischen Leberschaden vorbeugt.

Nierenfunktion: Die Beobachtung, daß sich bei einigen magenunterkühlten Patienten die Urinausscheidung verminderte, veranlaßte Orahod (93) im Hunderversuch bei Normothermie, nach normothermer Ballonfüllung und bei lokaler Magenhypothermie die Nierenfunktion zu prüfen. Durch Bestimmung der PAH- und Inulinclearance wurde der Plasmadurchfluß durch die

Niere bzw. Glomerulumfiltratgröße ermittelt. Die durchschnittliche Nierendurchblutung betrug 21,3 ml pro kg pro Minute. Bei normothermer Auffüllung des Ballons (250 - 400 ml) kam es zu einer signifikanten Abnahme der Plasmadurchströmung, während die Abnahme des Glomerulumfiltrats weniger signifikant war. Dadurch war eine Zunahme der Filtrationsfraktion zu verzeichnen. Die lokale Magen Kühlung mit Einflußtemperatur von 0 bis 2° C erbrachte eine Verminderung der Plasmadurchströmung um 16 % und eine Abnahme des Glomerulumfiltrats um 10%. Als Erklärung dafür diskutiert Orahood die Kompression der Aorta und Reflexmechanismen im Splanchnicusbereich durch den gefüllten Ballon. Die Abnahme der Nierendurchblutung bei der gastrischen Kühlung wird auf die Ballonfüllung und nicht auf die Unterkühlung selbst bezogen. Die Verminderung des Glomerulumfiltrates wird mit der allgemeinen Kreislaufregulation in Zusammenhang gebracht, da sich während der Kühlung die Körpertemperatur bis um 5° gesenkt hatte. Bei der allgemeinen Hypothermie werden die Nierendurchblutung sowie die Glomerulumfiltration bei 25 - 30° um 50 - 60% gesenkt. Orahood hält es für unwahrscheinlich, daß die lokale Hypothermie zu einer Ischämie der Niere führt.

Nabseth (89) und Levy (75) sahen eine günstige Beeinflussung einer experimentell erzeugten Pankreatitis durch die lokale Magen kühlung.

3. Die Magentiefkühlung

In der Absicht, die säuredepressorische Wirkung der Magen kühlung für die Heilung peptischer Geschwüre auszunutzen, gelangte Wangensteen durch Anwendung immer tieferer Temperaturen zu einem Verfahren, bei dem der Magen mit -17 bis -20° für eine Stunde gekühlt wird. Aufgrund seiner tierexperimentellen Untersuchungen kam Wangensteen zu der Auffassung, daß es unter diesen Bedingungen zu einer Ein-

frierung ("gastric freezing") des Magens komme, die infolge einer besonderen Resistenz der glatten Muskulatur nicht zu Nekrose führe (121). Als Beweis dafür wurde die Beobachtung mitgeteilt, daß bei gleichzeitigem Einfrieren des Magens und des Musculus rectus abdominis letzterer nekrotisch wurde, während der Magen erhalten geblieben war (2).

Andere Untersucher haben - worauf später näher eingegangen werden soll - nachgewiesen, daß wirkliches Einfrieren regelmäßig zum Gewebsuntergang führt. "Einfrieren" ist demnach nicht das Ziel, sondern die Komplikation eines Verfahrens, welches durch den Begriff "Tiefkühlung" besser definiert ist.

III. Experimentelle und klinische Ergebnisse der Magentiefkühlung

1. Zur Technik der Magentiefkühlung

Die Magentiefkühlung beruht auf einem Wärmeaustausch einerseits zwischen dem Kühlmittel bzw. der Ballonwand und der Magenschleimhaut, andererseits zwischen Magenwand und umgebendem Gewebe. Das Ausmaß der Temperaturerniedrigung wird durch folgende Faktoren beeinflusst (14, 80, 85, 133):

- a) Kühldauer
- b) Kontakt des Ballons mit der Magenwand
- c) Temperatur der Kühlflüssigkeit
- d) Zirkulationsvolumen
- e) Körpergewicht des Patienten bzw. des Versuchstieres
- f) Dicke der Ballonwand

Eine einheitliche Methodik ist bislang nicht erarbeitet worden. Unter Verwendung eines dünnen, magenförmigen Ballons wurde die Tiefkühlung bei Einflußtemperaturen von -15 bis -20° über eine Dauer von 45 - 75 Min. bei einer Ballonfüllung von 550 bis 1.500 ml und einem Zirkulationsvolumen von 500 bis 1.600 ml pro Minute durchgeführt.

Kolig (71) wies daraufhin, daß der Vergleich der einzelnen

Methoden dadurch erschwert sei, daß in vielen Veröffentlichungen nicht alle technischen Faktoren mitgeteilt werden. Kolig schließt daraus, daß den verschiedenen Erfahrungsberichten unterschiedliche Temperaturdepressionen der Magenwand zu Grunde liegen.

Zur Verbesserung des Kontaktes werden isolierende Luft- und Flüssigkeitsansammlungen, die zwischen Ballon und Magenwand vorhanden sind, durch einen dünnen nasogastralen Schlauch abgesaugt (14).

Die Beobachtung, daß der Magenballon häufig nicht in das Antrum gelangt (24, 34, 79, 127), veranlaßte Bernstein (14) und Blumgart (17) zu der Verwendung eines Ballons mit besonderer Antrumausstülpung. Pitressin-Injektionen führen zu einer um 60% verminderten Magendurchblutung und damit zu einer schnelleren Kühlung (35).

Durch Infusionen von niedermolekularem Dextran wurde der Versuch unternommen, dem Sludge-Phaenomen entgegenzuwirken, dem eine Bedeutung bei der komplikativen Ulcusgenese beigemessen wird (13, 35).

McSweeny (85) füllte eine Stunde vor der Tiefkühlung 600 bis 800 ml 15%iges DMSO in den Magen und erreichte dadurch eine Gefrierpunktserniedrigung des Magengewebes von -2 auf -6° , wodurch einer Gewebszerstörung vorgebeugt werden konnte. Höflich (54) meint, daß ein 50%iges Alkohol-Wasser-Gemisch wegen seiner höheren Viscosität als Kühlmittel besser geeignet sei als der 95%ige Alkohol.

Eine größere Sicherheit des Verfahrens und eine länger dauernde Sekretionsverminderung erwarten Bernstein (14) und Wangenstein (119) von einer offenen Magentiefkühlung ohne Ballon.

Durch Modifikation des Katheter-Endstückes, durch die ein strahlartiges Einfließen der Kühlflüssigkeit vermieden wird, konnte eine gleichmäßigere Magentiefkühlung erreicht werden (17, 78).

2. Tierexperimentelle Ergebnisse

a) Einfluß auf die Sekretion:

Die ersten Versuche von Wangensteen (120, 121) befaßten sich mit der Sekretion in Heidenhain- und Pawlow-Taschen vor und nach einstündiger Tiefkühlung mit Einflußtemperaturen von $-17 - -20^{\circ}$ C. Anschließend ließ sich bis zu 28 Wochen keine freie HCL nachweisen. In den Pawlow-Taschen wurde auf Pepton- und Insulin-Gaben keine Reaktion bemerkt. Nach 12 Wochen sprach nur einer von 3 Hunden auf Histamin an. Peter (99) fand nach der Tiefkühlung von Heidenhain-Taschen in 4 von 5 Fällen eine Achlorhydrie für 17 - 34 Wochen. Der 5. Hund hatte eine Sekretionsverminderung von 50 %. Von 3 Hunden mit Pawlow-Tasche zeigten 2 auf Insulin- und Pepton-Stimulierung eine Anacidität für 12 bis 20 Wochen. Ein Hund reagierte auf Histamin, die anderen beiden nicht. In einer weiteren Versuchsreihe wurden 4 Hunden eine Antrumfistel und eine Heidenhain-Tasche angelegt. Gekühlt wurde aber nur das Antrum und nach 4 Stunden mit einer 10%igen Pepton-Lösung durchströmt. 3 dieser Hunde zeigten für 34 Wochen keine Reizbeantwortung, der andere hatte nach 25 Wochen 50 % der vorherigen Sekretion. In einem 3. Versuch isolierte Peter beide Vagus-Stränge und ließ sie 5 Minuten mit -40° frieren. Danach kam es auf Histamin 3 bis 5 Monate zu keiner Reaktion, auch nach 7 Monaten fehlten die normalen Werte. Der Autor schließt aus diesen Ergebnissen, daß neben einer Schädigung der Haupt- und Belegzellen auch eine Hemmung der Gastrinbildung und eine Ausschaltung von Vagusfasern für die verringerte Sekretion verantwortlich zu machen sei. Savage (110) beobachtete bei 17 Hunden mit Heidenhain-Taschen nach der Tiefkühlung in 11 Fällen eine stark verminderte Sekretion nach Futter- und Histamin-Stimulierung. Von den übrigen

Hunden zeigten 4 keine Veränderungen und 2 weitere einen Anstieg. Da die Heidenhain-Tasche weder eine Vagus-Irrervation noch Antrum-Teile besitzt, ist Savage der Auffassung, daß in diesen Fällen die Sekretionsverminderung Folge einer zellulären Schädigung ist. Histologisch bestanden nach 2 Monaten atrophische Veränderungen und eine Verminderung der Belegzellen.

Über eine vorübergehende Verminderung von Gesamtvolumen, Säure- und Pepsin-Gehalt des Magensaftes berichten Melnyk und Mitarbeiter (87). Sie schließen daraus auf eine zeitweilige Funktionsstörung der Tasche.

Nach einer Tiefkühlung des ganzen Magens fanden Wangenstein und Mitarbeiter (99, 120, 121) eine Anacidität auf Pepton-Stimulierung bei 8 von 11 Hunden noch nach 10 Wochen. Wurde der säurefreie Magensaft ehemals tiefgekühlter Mägen auf einen pH von 1,6 (Optimum für die Pepsin-Wirksamkeit) angesäuert, so war die Pepsin-Aktivität weitgehend verlorengegangen. Diese Ergebnisse führten Wangenstein zu der Schlußfolgerung, daß durch die Tiefkühlung die pepsinbildenden Hauptzellen geschädigt und die Funktion der säurebildenden Belegzellen eingeschränkt werden. In der Ausschaltung der sekretorischen Leistung sah Wangenstein die Rechtfertigung für die Bezeichnung "psysiologische Gastrektomie".

Ulcererzeugende Prozeduren werden von Hunden, die vorher einer Magentiefkühlung unterzogen wurden, besser vertragen als von einer Kontrollgruppe. Bei Hunden, denen man täglich 30 mg Histamin in Bienenwachs injizierte, trat in 50 % innerhalb von 60 Tagen ein Magengeschwür auf.

War vor den Histamin-Injektionen der Magen tiefgekühlt worden, so trat im gleichen Zeitraum kein Geschwür auf. Nach Antrum-Implantation in das Colon

hatten von 27 Hunden nach 8 Wochen 22 ein Geschwür, während dies bei 10 vorher tiefgekühlten Hunden nur in einem Fall vorkam (120).

Andere Untersuchungsgruppen fanden nach der Kühlung des intakten Hundemagens weniger ausgeprägte Veränderungen. Meredith (88) untersuchte das Sekretionsverhalten an 5 Hunden, denen zunächst der ganze Magen tiefgekühlt und eine Woche später eine Heidenhain-Tasche angelegt worden war. Nach einer weiteren Woche hatte die Bestimmung der HCl-Ausscheidung doppelt so hohe Mittelwerte wie bei 3 Kontrolltieren ergeben. Als Erklärung für die fehlende Verminderung der Säureproduktion wurde unter anderem diskutiert, daß beim intakten Magen der dem Ballon anliegende Magenbezirk pro Einheit des Hitzeaustausches größer sei als bei einer Tasche. Berg und Nanson (8, 9, 10), Gilat und Mitarbeiter (18, 33) sahen ebenfalls keine auffallende Sekretionsverminderung. Marx (80) fand normale Pepsin-Werte. Kolig (71) bezweifelt einen Einfluß auf den Gastrin-Mechanismus, da der konventionelle Ballon nur Corpus und Fundus ausfülle und die Antrum-Schleimhaut nicht erreiche (17, 24, 34, 127).

Klotz (69) stellt die Vagusausschaltung in den Vordergrund der Überlegungen. Zwei Hunde bekamen unter maximaler Histamin-Reizung an den isolierten Nervus Vagus Elektroden zur Dauer-Stimulierung angelegt. Zwei andere Hunde erhielten mittels Oesophagus-Fistel eine Scheinfütterung. Nach der Tiefkühlung war das Resultat eine deutliche Senkung der Sekretion, die aber nur für einige Tage anhielt. Da unter diesen Versuchsbedingungen die Magensaftbildung lediglich durch Vagus-Vermittlung hervorgerufen wird, sprach Klotz von einer zeitlich begrenzten Kälte-Vagotomie und fand diese Auffassung durch die minimalen histologischen Veränderungen bestätigt.

b) Einfluß auf die Magentemperatur

In den ersten Veröffentlichungen vertrat Wangenstein die Ansicht, daß die Magentemperatur bei der Tiefkühlung zwischen Ein- und Rückflußtemperatur liegt, d.h. bei -10 bis -15° C. (120). Es wurde ausdrücklich angegeben, daß unter diesen Bedingungen der Magen steinhart gefroren sei, was aber infolge einer besonderen Resistenz des Gewebes zu keinen wesentlichen Schäden führe (121). Diese Auffassung ist inzwischen von Wangenstein und Mitarbeitern selbst revidiert worden (13, 14, 119).

McIlrath und Mitarbeiter (84, 85) stellten fest, daß der Unterkühlungsgrad des Magens bei gleichen technischen Bedingungen von der Magengröße und dem Gewicht des Versuchstieres abhängt. Nur bei einem Hund von 10 kg gelang es ihnen, den Magen vollständig einzufrieren. Bei schwereren Hunden wurden mit steigendem Gewicht die eingefrorenen Magenteile kleiner. Schweine von 48 kg und mehr zeigten keine Veränderungen. Die eingefrorenen Magenabschnitte wurden immer nekrotisch. McIlrath bezweifelte daher, daß die von Wangenstein angestrebte "Einfrierung" des Magens eintritt. Eine im Epigastrium tastbare Masse müsse nicht der gefrorene Magen sein, es könne sich um eine Schicht gefrorenen Mageninhaltes handeln, die sich zwischen Ballon und Magenwand gebildet habe. Diese Beobachtung wurde im Tierversuch gemacht (60, 85).

Direkte Temperaturmessungen am Magen von laparotomierten Hunden ergaben beträchtliche Differenzen in den einzelnen Abschnitten. S.L. Wangenstein (127) führte entsprechende Messungen bei 25 Hunden durch, denen er jeweils 5 Temperatursonden in die Magenwand eingeführt hatte. Nach einer Stunde Kühldauer zeigten die Temperatursonden bei 15 keine, bei 8 vereinzelt und bei 2 Hunden überall Temperaturen unter dem Gefrierpunkt an.

Dreizehn Hunde wurden bis zu 2 Stunden weitergeköhlt, wobei es bei 3 Hunden zu einer freien Perforation kam, nachdem die Temperatur auf -5° abgesunken war. Drube und Kricke (26) beobachteten bei submukösen Temperaturen von -8° eine vollständige Necrose aller Wandschichten nach 2 - 4 Tagen.

Marx und Kolig (80) hoben die Bedeutung des Zirkulationsvolumens hervor, nachdem sie bei 900 ml pro Min. (Einflußtemperatur -17 bis -20° , Rückflußtemperatur -10 bis -12°) kein Sinken der Schleimhauttemperatur unter $+5^{\circ}$ feststellen konnten. Bei 1750 ml pro Minute war die Wärmeabgabe deutlich vermehrt. Die Köhlung wurde nun so lange vorgenommen, bis mindestens 1 von 5 Sonden Temperaturen unter dem Gefrierpunkt anzeigte und dies für mindestens 10 Minuten anhielt. Bei einer durchschnittlichen Dauer von einer Stunde traten bei -5° Necrosen auf.

Entsprechend seiner anatomischen Lage zu den anderen Organen ist die Abköhlung der einzelnen Magenabschnitte unterschiedlich (30, 85) und an der Vorderwand am stärksten. Folglich findet man Schleimhautnekrosen und Blutungen besonders im anterioren Magenbereich und am Übergang zur großen Kurvatur (4, 24, 50, 55, 80, 81, 82).

Die Entstehung von Schleimhautnekrosen wurde auch mit mechanischen Einflüssen in Zusammenhang gebracht. Wegen des erforderlichen Zirkulationsvolumens kommt es bei der begrenzten Katheterdicke zu einem strahlartigen Einfließen der Köhlflüssigkeit. Dadurch kann eine bestimmte Magenregion besonders betroffen sein. Lippmann (77) modifizierte das Katheter-Endstück in der Weise, daß die Flüssigkeit durch viele Perforationen gleichmäßig in den Ballon sprüht, während seitliche fingerförmige Ausstülpungen den Katheter in der Mitte des Magenumens festhalten .

Bernstein (13) und Lippmann (77) konnten bei der Verwendung dieses Einflußsystems Schleimhautnekrosen vermeiden. Einen weiteren Versuch, den "Strahleffekt" zu unterbinden, unternahm Blumgart (17). Bei dem von Wangenstein angegebenen Standard-Ballon mit frei ins Lumen ragendem Katheter-Endstück bestanden im Wasserbad (37°) an der Ballonaußenfläche Temperaturunterschiede bis zu 20° C. Blumgart führte den Katheder durch den ganzen Ballon hindurch und schaffte durch eine Ligatur am distalen Abschnitt eine besondere Antrum-Ausstülpung. Der Katheter wird durch einen ihn umgebenden inneren Ballon in der Mitte des Magenumens fixiert. Weiterhin ist der Katheter mit einer Gummihülle versehen, durch deren zahlreiche Öffnungen die Kühlflüssigkeit in den Magen-Ballon gelangt. Mit diesem System betrugen die Temperaturunterschiede auf der Ballon-Außenfläche bis zu 4° C. Vergleichsmessungen bei einem Hunderversuch ergaben, daß beide Techniken zwar zu unterschiedlichen Temperatur-Erniedrigungen führen, jedoch ein herdförmiges Einfrieren nicht vermeiden können. Direkte Inspektion und Palpation erwies, daß bei dem Standard-Ballon die eingefrorenen Stellen an der Cardia oder Magenvorwand gelegen waren, während die Antrum-Temperaturen infolge des geringen Ballonkontaktes wenig gesunken waren. Bei dem modifizierten System erfolgte das Unterschreiten des Gefrierpunktes an der großen Kurvatur und am vorderen Antrum. Das Einfrieren war immer mit Nekrosen verbunden, welches bei beiden Methoden gleich häufig war und sich nur in Lokalisation unterschied.

Andere Autoren bezweifeln einen wesentlichen Einfluß des "Strahleffektes" auf das Zustandekommen von Nekrosen (10, 79, 80).

McSweeney (86) ermittelte für die normale Magenwand einen Gefrierpunkt von -2° C. und versuchte diesen durch Gaben von DMSO (Dimethylsulphoxyd) (15 %), das er 1 Stunde vor der Tiefkühlung in den Magenfüllte, zu erniedrigen.

In einer Kontrollgruppe (45 Hunde) ergab sich, mit der Standard-Tiefkühlung, daß das Ausmaß des Einfrierens nicht vorher bestimmt werden kann. 10 Hunde, denen der Magen nach DMSO gekühlt wurde, wiesen submuköse Temperaturen bis -6° C. auf. Ein Hund zeigte nach 3 Stunden, daß die linke Bauchseite in ihrer ganzen Dicke gefroren war, wohingegen der Magen weich blieb.

Es besteht Einigkeit darüber, daß die Ein- und Rückflußtemperatur keine feste Relation zu der Mukosa-Temperatur erkennen lassen (17, 24, 30, 50, 84, 85).

Unterschiede in der Magentemperatur ergeben sich außerdem aus dem ungleichmäßigen und unzureichenden Kontakt des Ballons mit der Magenwand (24, 34, 127).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Temperaturerniedrigung des Magens in ihrer Tiefe und ihrem Ausmaß unberechenbar ist. Ein Unterschreiten des Gefrierpunktes von -2° ist von Nekrosen gefolgt.

3. Klinische Anwendung

a) Indikation und Kontraindikation

Das Zwölffingerdarmgeschwür ist die Hauptindikation für die Magentiefkühlung. Dabei beschränken sich die einen auf die chronisch recidivierende, konservativ unbeeinflussbare Form (3, 24, 48, 116, 131), andere fordern zusätzlich, daß eine Operation kontraindiziert ist (41,90). Nach Grözinger (41) kommt die Magentiefkühlung auch beim Ulcus pepticum jejuni in Frage. Heineken (46) nennt zusätzlich peptische Oesophagitis, Duodenitis, Superacidität, Ulcusvorstadium und erosive Gastritis als Indikation.

Bernstein berichtet über gute Ergebnisse bei Magengeschwüren (13) und beim Postgastrektomie-Ulcus (12).

Kontraindiziert ist das Verfahren bei akuten Blutungen (14, 78) und bei ausgeprägter Coronarinsuffizienz (103). Bei Patienten mit Stenosierung des Magenein- oder -ausganges besteht die Gefahr, daß das sich nach der Tiefkühlung entwickelnde Schleimhautödem zu einem Verschuß führt (3, 13, 24, 48, 99). Problematisch ist die Tiefkühlung bei Magengeschwüren, da die Patienten die Ausdehnung des Magens durch den gefüllten Ballon nicht gut vertragen und außerdem die Gefahr der Perforation besteht.

b) Klinisches Vorgehen

Der nüchterne, sedierte Patient sitzt leicht aufrecht in einem mit Wärmestatten ausgestatteter Kiste. Nach einer Rachenanästhesierung wird durch die Nase eine dünne Sonde zum Absaugen von Magensaft eingeführt, die auch während des Kühlvorganges liegen bleibt. Der über dem Katheter zusammengefaltete und mit einem Gleitmittel versehene Ballon wird unter aktivem Schlucken des Patienten in den Magen geschoben. Die langsame Ballonfüllung erfolgt entweder, bis der Patient ein Völlegefühl angibt oder bis die vorgesehene Füllmenge erreicht ist. Eine zwischen Ballon und Magenwand befindliche isolierende Luft- oder Flüssigkeitsansammlung kann durch die Nasensonde entfernt werden. Blutdruckkontrollen, Temperaturmessungen und Elektrokardiographie sind unerlässlich. Nach Abschluß der Kühlung bleibt der Ballon-Katheter noch etwa eine halbe Stunde im Magen, damit eine allmähliche Erwärmung erfolgen kann. Danach wird die Kühlflüssigkeit abgesaugt und der Katheter vorsichtig entfernt. Anschließend führen verschiedene Autoren eine Nahrungskarenz oder flüssige Diät von unterschiedlicher Dauer durch (48, 22, 41).

c) Klinische Ergebnisse

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Ergebnisse verschiedener Autoren, die jedoch nicht unbedingt vergleich-

bar sind. Sowohl in methodischer Hinsicht als auch in der Beurteilung der Ergebnisse bestehen beträchtliche Unterschiede.

So erreichten einige Autoren (3, 12, 13, 51) in einem hohen Prozentsatz Schmerzfreiheit, Goodale (35) sah diesen Erfolg bei 40 % seiner Fälle.

Infolge des Fehlens systematischer Nachuntersuchungen liegen nur über einen Teil der mit der Magentiefkühlung behandelten Patienten röntgenologische oder gastrokopische Ergebnisse vor. Dem subjektiven Empfinden der Schmerzfreiheit wurde der Vorrang gegeben gegenüber einer genauen Bestimmung der Heilungsquote bzw. der Komplikationshäufigkeit.

Die Untersuchung von Hitchcock (51), die in der Tabelle 2 enthalten sind, zeigen, daß auch bei anhaltender Beschwerdefreiheit der Röntgen-Befund unverändert oder sogar verschlechtert sein kann. Ungenügend ließ sich bei Schmerzrezidiven in einigen Fällen kein Geschwür mehr nachweisen.

Rose (106) ging der Frage nach, inwieweit psychische Faktoren zu einer Schmerzfreiheit führen können. Bei einer Gruppe von 19 Patienten nahm er eine Magentiefkühlung vor und führte zur Kontrolle bei 16 Patienten eine Scheinkühlung durch, bei der das Kühlmittel oberhalb der Cardia durch einen Kurzschluß zurückfloß. Nach dem ersten Monat gaben 71 % der Kontrollgruppe Besserung und 29 % Beschwerdefreiheit an. In der gekühlten Gruppe bestand bei 84 % Besserung und bei 63 % Beschwerdefreiheit. Nach 3 Monaten waren in der Kontrollgruppe 35 % gebessert (12 % beschwerdefrei) und in der Kühlgruppe bei 78 % Besserung eingetreten und 44 % gaben Symptommfreiheit an. Nach 6 Monaten war in der Kontrollgruppe keiner frei von Schmerzen und nur 35 % gaben eine leichte Besserung an.

RÖNTGENERGEBNISSE UND KLINISCHE BEFUNDE NACH MAGENTIEFKÜHLUNG
Zusammenstellung von 548 Untersuchungen

Autor	Zeit- intervall	Zahl	Rö.- Befund vor der Tiefkühlung	Beschwerden	Rö.-Befund nach Tiefkühlung				Ulcus- bildung
					Heilung	Unverändert bzw. Besserung	Ver- schlechterung		
51 Hitchcock	6 Wo.	82	Ulcus duodeni	nein 59	39	17	3	4	
	3 Mo.	43		ja 23	3	15	5	3	
		27		nein 34	30	3	1	1	
12 Bernstein	6 Mo.	27		ja 9	2	6			
				nein 20	19	-	1		
				ja 7	2	4	1		
3 Artz	3 Mo.	33	Anastomosenge- schwür	nein 24	24				
		9	2 x gekühlt	nein 8	8		1		
		61	Aktives Ulcus duodeni		35	26			
62 Karacadağ	3 Wo.	54	Nachweis von Ulcus- kratern		13	41		2	
	3 Mo.	54		24	28		4		
	6 Mo.	54		25	25		6		
	9 Mo.	54		19	29				
112 Scott	12 Mo.	60	Ulcus duodeni		26			8	
126 Wangensteen	2 Mo.	17	Ulcuskrater		11			2	

In der Gruppe mit der Tiefkühlung blieben 75 % gebessert und 44 % hatten keine Beschwerden mehr. Perry (101) kam mit der gleichen Methodik zu dem Ergebnis, daß die Symptombefreiheit in der Kontrollgruppe häufiger und anhaltender sei als in der behandelten Gruppe. Ein ähnliches Ergebnis erreichte Wangenstein (131) als er die Scheinkühlung mit Einflußtemperaturen von $+ 5^{\circ}$ vornahm.

Die Tatsache, daß auch in den Kontrollgruppen in einem hohen Prozentsatz vorübergehende Symptombefreiheit erreicht wird, weist auf die Bedeutung psychischer Faktoren hin

Aus dem bisher Gesagten geht hervor, daß

- 1.) die angestrebte Sekretionsverminderung unberechenbar ist und häufig ausbleibt,
- 2.) die Schmerzlosigkeit trotz Weiterbestehens eines Geschwürs zustande kommen kann,
- 3.) die suggestive Wirkung des Verfahrens bei einem Teil der Patienten bedeutsam ist.

d) Komplikation

Die unterschiedliche Häufigkeit der Komplikationen wird von verschiedenen Autoren auf technische Faktoren zurückgeführt. (3, 13, 77). Dem stehen die gastroskopischen Befunde und die tierexperimentellen Ergebnisse gegenüber, aus denen sich ergibt, daß unabhängig von der angewandten Technik, das Einfrieren von Magenschleimhaut zum Gewebsuntergang führt.

Bei allen gastroskopischen Untersuchungen fand sich nach der Tiefkühlung als konstanter Befund ein Schleimhautödem mit Rötung und petechialen Blutungen (3, 13, 115, 126).

Darüber hinaus entstehen circumscripte Veränderungen im Sinne von Koagulationsnekrosen (62) und haemorrhagischen Ulcerationen, die McFarland bei 12 von 25 bzw. 17 von 39 Patienten fand (76, 82). Perry (101) beobachtete außerdem das Auftreten von Gastritiden.

Aus der Häufigkeit der endoskopisch nachgewiesenen Mukosad=efekte ist zu schließen, daß in den Berichten, die das Auftreten von Ulcerationen mit ca. 2 % (13) angeben, nicht alle Schleimhautläsionen erfaßt sind, und zwar aufgrund fehlender systematischer röntgenologischer oder endoskopischer Frühkontrollen (21). Demling (22, 22a) sah unter 31 Fällen 12 Magengeschwüre, von denen drei reseziert werden mußten.

Ein weiteres Problem der Magentiefkühlung ist die Frage, ob sie bei einem infolge einer Komplikation notwendig gewordenen chirurgischen Eingriff die Heilungsbedingungen des Magens negativ beeinflußt (78, 133). Smith (115) berichtete über den Tod eines Patienten, der 8 Wochen nach einer Magentiefkühlung postoperativ eine Nahtinsuffizienz bekam. Scott (111) konnte experimentell die schlechte Heilung ehemals tiefgekühlter Mägen nachweisen.

Weitere Todesfälle sind als Folge eines perforierten asymptomatischen Magengeschwürs (116) und einer massiven Magenblutung (111) beschrieben worden.

Die bedeutendsten Komplikationen der Magentiefkühlung bestehen in dem Auftreten von Magengeschwüren und Blutungen. Teerstühle entstehen nach Sammelstatistiken in 8,5 % (20). Okkultes Blut läßt sich in den meisten Fällen nachweisen (3, 35). Withe (133) markierte Erythrocyten bei radioaktivem Chrom und bezifferte anhand der Radioaktivität der Faeces von 50 Patienten den Blutverlust mit durchschnittlich 14 ml.

Auch während der Tiefkühlung können Zwischenfälle auftreten. So klagten manche Patienten bei der Ballonfüllung über ein Völlegefühl, das sich bis zu Magenkrämpfen steigern kann (22, 46, 51, 60). In einzelnen Fällen entsteht ein plötzlicher Blutdruckabfall (46, 60, 95). Aus der Tatsache, daß diese Symptome verschwinden, wenn etwas Kühlflüssigkeit abgelassen wird, wird geschlossen, daß Reflexmechanismen, ausgelöst durch zu schnelle Füllung, eine Rolle spielen. Bernstein konnte bei 1000 Patienten das Phänomen des Gefäßkollapses nicht beobachten (50).

Als seltenere Komplikation sind Pancreatitis (116), Pleuritis exsudativa (78, 111), Pneumonie (55), Oesophagus-Strikturen (78) sowie Nekrose des Musculus rectus abdominis und Chondritis der Rippenknorpel (72) beschrieben worden.

Technische Fehler, die zur Perforation oder Ruptur des Oesophagus führen sind bekannt (55). Weiterhin kann durch Überfüllung des Ballons der Magen zerreißen. Durch Verbesserung der apparativen Bedingungen und Rö.-Kontrollen sind diese Fehler auszuschließen.

Ein Teil der Patienten bietet nach der Magentiefkühlung ein Bild, das Wangensteen (126) als "Post-Freezing"-Syndrom bezeichnet und das durch Völlegefühl, epigastrische Krämpfe und Nausea gekennzeichnet ist. Dieser Zustand dauert nach Angaben von Wangensteen nicht länger als 14 Tage. In anderen Fällen kam es zu einer Erhöhung der Körpertemperatur (60, 111) oder zu einer Leukocytose (46, 60, 126).

Elektrokardiographische Untersuchungen während der Tiefkühlung zeigen häufig eine Senkung der ST-Strecke sowie Abflachung oder Umkehr der T-Welle. Karacadağ (60) sah diese Zeichen einer gestörten Erregungs-

rückbildung bei allen 20 Patienten. Auch andere Autoren machten die gleiche Beobachtung, wenn auch nicht mit derselben Regelmäßigkeit (3, 13, 45, 46, 133). Bei 100 Patienten wurde von Karacadag (60) nach der Tiefkühlung in 18 Fällen eine Veränderung im EKG gesehen (6 zeigten eine Senkung von ST., 9 eine Abflachung oder Umkehr der T-Welle und 3 hatten ventrikuläre Extrasystolen). Alle Erscheinungen verschwanden unmittelbar nach Abschluß der Behandlung, spätestens aber in den nächsten 24 Stunden (13, 45, 46, 60). Reynolds (102) sah in 2 Fällen ein Vorhofflimmern, das sich ebenfalls schnell zurückbildete.

Zucco (135) vergleicht die EKG-Veränderungen mit denen bei der allgemeinen Hypothermie und kommt zu dem Ergebnis, daß dies sowohl durch die anatomische Nachbarschaft des gekühlten Magens zum Herzen als auch durch den Kühleffekt auf das zirkulierende Blut bedingt sind. Die schwersten pathologischen Veränderungen traten bei den Patienten mit der stärksten Temperatur-Senkung auf. Im Gegensatz zur allgemeinen Hypothermie sind die Störungen bei der Magentiefkühlung nur in einzelnen Ableitungen nachweisbar.

Auch aus klinischer Sicht wurden die Auswirkungen der Magentiefkühlung auf die Nachbarorgane untersucht. Karacadag fand keine Veränderung der SGOT und des direkten Bilirubins. Hingegen ergab sich in 16 von 47 Fällen eine Zunahme der Bromsulphthalein-Retention (6-33 % in 45 Minuten) und des indirekten Bilirubins in 3 von 33 Fällen (1,2 - 3,2 mg %). Durch eine verminderte Nierenausscheidung kam es bei 10 von 53 Patienten zu einem Anstieg des Rest-Stickstoffes (20 - 49mg %). Das Serum-Kreatinin war in einem von 51 Fällen auf 2,2 mg % angestiegen. Diese Veränderungen werden von Karacadag mit der von Wangenstein (128) und Orahod (93) beschriebenen Beeinflussung

der Durchblutung bei lokaler Magenkühlung in Zusammenhang gebracht.

Der Nüchtern-Blutzucker war bei 3 von 41 Patienten auf 109 - 222 mg % angestiegen. Karacadağ führt das auf ein Stress-Phänomen zurück. Eine Vermehrung der Amylase im Serum in 6 von 56 Fällen deutete auf eine Schädigung des Pankreas hin. Die Urin-Amylase war in 2 von 41 Fällen erhöht. Klinische Zeichen einer Pankreas-Nekrose bestanden nicht. Diese Feststellung trifft auch Höflich (53).

Heineken (46) fand keinen Anstieg des Rest-N, des Blutzuckers und der Serum-Amylase. Demling (22) prüfte SGPT, Alpha-Amylase und Blutzucker. Sowohl er als auch Bernstein (13) fanden keine signifikante Abweichung von der Norm.

4. a) Der Einfluß der Tiefkühlung auf die Funktion des Magens
Tierexperimente hatten ergeben, daß die Tiefkühlung des gesamten Magens nicht im gleichen Maße zu einer Sekretionsverminderung führt wie bei den Magentaschen. Entsprechende Untersuchungen beim Menschen zeigen, daß eine Salzsäureverminderung uneinheitlich (65, 81, 90) und nur vorübergehend ist (51, 64, 68, 103). Nach Histamin-Reiz sind die Veränderungen noch weniger ausgeprägt (s. Tabelle 3).

Es zeigt sich, daß es in verschiedenen Fällen sogar zu einer Vermehrung der HCL-Bildung kommt (24, 59, 65). Sutherland (116) vermutet daher ein Rebound-Phänomen.

Eine verminderte Salzsäurebildung kann theoretisch auf einer Schädigung der Belegzellen, einer Hemmung der Gastrin-Bildung und einer Ausschaltung der Vagus-Fasern beruhen. Die Vorstellung einer Belegzellen-Schädigung stützt sich auf die Ergebnisse von Wangensteen (99, 120, 121) und Savage (110).

Tab.3: Die Sekretion nach Magentiefkühlung beim Menschen
Zusammenstellung von 630 Fällen

Autor (mit Li- teratur- angabe)	Nüchternsekretion			Sekretion nach Histamin-Reiz		
	Zahl der Fälle	Zeit- Intervall	Ergebnis	Zahl der Fälle	Zeit- Intervall	
Artz (3)	124	48Std.	50 Pat. keine Verminderung 30 " 30-70% " 44 " 70-100% "	93	48Std.	76 Pat. normale HCl 17 Pat. verminderte HCl-bildung
	76	3 Mo	15 Pat. keine Verminderung 21 Pat. 30-70% " 20 Pat. 70-100% "	54	3 Mo	51 Pat. normale HCl-bildung 3 Pat. leicht verminderte "
Bernstein (13)	115	24Std.	60 Pat. keine freie HCl 62 " über 50% Verminderung			
	46	6 Wo	3 Pat. keine freie HCl 19 " über 50% Verminderung			
	45	3 Mo	5 Pat. keine freie HCl 15 Pat. über 50% Verminderung			
	19	6 Mo	Ø keine freie HCl 2 Pat. über 50% Verminderung			
Doyle (24)	13	2 Tage	11 Pat. 45% Verminderung 2 " 40% Erhöhung	17	2 Tage	8 Pat. verminderte HCl-bildung 9 Pat. erhöhte " "
Heinenken (46)				25	1 Wo	6 Pat. >50% Verminderung 16 " 25-50% "
Karacadag (62)	40	24Std.	12 Pat. keine freie HCl	40	24Std.	32 Pat. verminderte HCl-bildung 8 " unveränderte "
		3 Wo	3 Pat. keine freie HCl		3 Wo	6 Pat. verminderte HCl-bildung 34 " unveränderte "
		3 Mo	1 Pat. keine freie HCl		3 Mo	4 Pat. verminderte HCl-bildung 36 Pat. unveränderte "
		6 Mo	Ø Pat. keine freie HCl		6 Mo	2 Pat. verminderte HCl-bildung 38 " unveränderte "
Kauvar (65)	11	24Std.	2 Pat. >50% Verminderung 5 " keine " 3 " Erhöhung			
Owens (96)	38	6 Wo	16 Pat. >50% Verminderung			
Wangen- steen (126)	29	sof.	7 Pat. >50% Verminderung 12 Pat. keine freie HCl			
	25	2 Mo	4 Pat. >50% Verminderung 7 Pat. keine freie HCl			
	24	6 Mo	2 Pat. >50% Verminderung 1 Pat. keine freie HCl			

Peter (99) konnte durch isolierte Antrum-Kühlung eine gestörte Gastrin-Bildung nachweisen. Auf Grund der Beobachtung, daß die Antrum-Temperatur weit über dem Gefrierpunkt liegt, stellt Kolig (71) den Gastrin-Faktor in Frage. Im Gegensatz zu Wangensteen (120, 121) und Melnyk (87) fanden Berg (9, 10) und Karacadag (61) keine Änderung der Pepsin-Aktivität.

Die Bedeutung der temporären Vagus-Ausschaltung für die Sekretions-Verminderung geht aus dem Ergebnis von Karacadag (61, 62, 63) bei 120 Patienten hervor. Die Analyse des Magen-Sekrets zeigte etwa die gleiche Zusammensetzung wie nach einer chirurgischen Vagotomie (28, 31, 32). Die Zweikomponenten-Theorie der Magen-sekretion von Fisher und Hunt (27) besagt, daß zwischen einem sauren und nicht-sauren Anteil unterschieden werden muß. Da nach der Magentiefkühlung nur der saure Anteil vermindert ist, während die nicht-saure Komponente unverändert bleibt, kommt Karacadag zu der Auffassung, daß eine vorübergehende thermische Vagotomie erreicht wird. Eine Verminderung der Säure führt zu einem Anstieg der Konzentration von Na^+ und Cl^- und von Pepsin. Die Reversibilität wird durch die Normalisierung innerhalb von 3 Wochen unterstrichen.

Hubel (59) fand nach Insulin-Stimulierung eine deutlichere Verminderung der HCL-Bildung als nach Histamin-Reiz. Da Insulin über den Nervus vagus und Histamin direkt auf die Belegzellen wirkt, diskutiert Hubel einen subtotalen Schaden am Vagusgeflecht des Magens durch die Tiefkühlung.

Die beschriebene Schmerzausschaltung sei nicht auf die Beseitigung der Salzsäure zu beziehen, sondern als Ausdruck einer thermischen Schädigung der sympathischen Nervenfasern zu verstehen, die zu einer Unterbrechung der afferenten Schmerzbahnen und damit zur Beschwerdefreiheit führe (61, 63, 69, 71).

Von verschiedenen Untersuchern wurde nach der Magentiefkühlung eine vermehrte Schleimsekretion beobachtet, die eine Salzsäure-Vermindderung vortäuschen kann (71, 80, 126). Berg sah niedrige HCL-Werte nur bei Blutungen (10). Karacadag (61) konnte intravenös zugeführtes radioaktives J^{131} -PVP (Polyvinylpyrrolidon) nicht im Magensaft nachweisen und schließt daraus, daß kein Protein-Verlust oder Exsudation in das Magenlumen infolge einer Schleimhautschädigung eingetreten war.

Zur Frage, ob eventuell vormals tiefgekühlte Magenschleimhaut die Fähigkeit verliert, den Intrinsicfaktor zu bilden, führte Hubel (59) an 9 Patienten den Schilling-Test durch, bei dem eine Kapsel mit Co^{60} -markiertem Vit. B₁₂ verabreicht wird. Unmarkiertes Vit. B₁₂ wird im Überschuß gegeben und im 24-Stunden-Sammelurin die Radioaktivität bestimmt. Dabei ergab sich, daß die B12-Absorption vermehrt war. Hubel diskutiert methodische Fehler oder eine vermehrte Intrinsic-factor-Bildung, zieht aber auch einen ungenügenden Ballonkontakt mit der Magenwand in Betracht. Bernstein (13) stellte bei der Bestimmung der Resorption und des Serumspiegels von Vit. B₁₂ keine Verminderung fest.

Farbstoffinjektionen in den Truncus coeliacus ergaben schon bei 10 - 15° C. eine Ischämie der Mucosa. Arteriographisch konnte Peter (100) in den tiefgekühlten Schichten keine Blutzirkulation feststellen. Wie die Untersuchungen von Karacadag (62) zeigen, sind die Auswirkungen der Magentiefkühlung auf die Nachbarorgane prinzipiell die gleichen wie bei der lokalen Magenkühlung zur Blutungsstillung. Das Auftreten einer erhöhten Brom-Sulphthalein-Retention und einer verminderten Nierenausscheidung entspricht der im Tierversuch beobachteten Minderdurchblutung von Leber und Nieren (93, 128).

Die Vermehrung der Urin- und Serum-Amylase in einzelnen

Fällen deutet auf eine Pankreas-Affektion hin (62). Andere Untersucher konnten keine signifikante Abweichung der Laborwerte von der Norm feststellen (13, 22, 45, 59).

- b) Einfluß der Tiefkühlung auf die Morphologie des Magens
Bei gastrokopischen Untersuchungen nach der Magentiefkühlung werden Schleimhautveränderungen gesehen, die vom Ödem über oberflächliche Erosionen bis zum Gewebsuntergang in tieferen Magenschichten reichen.

Von Interesse ist ferner das zeitliche Auftreten der Veränderungen. Smith (115) führt an 28 Patienten 33 Gastroskopen durch und beobachtete während der ersten Stunden nach der Tiefkühlung, daß die Mucosa geschwollen und blass war. Fleckförmige Ekchymosen und hämorrhagische Nekrosen bis zu 4 cm Durchmesser waren nach 24 Stunden aufgetreten und hatten sich nach 48 Stunden scharf von der angrenzenden Mucosa demarkiert. Nach 2 - 14 Tagen bestanden bei 5 von 9 Patienten neue Geschwüre (1 - 5 cm Durchmesser).

Wangensteen (127) fand unmittelbar nach der Wiedererwärmung eine diffuse Schwellung des Magens, hauptsächlich aber der Schleimhaut. Nach 12 Stunden war Blut im Magen.

Ein blutgefärbtes Exsudat wurde auch von Allcock (2) beobachtet. Er beschreibt nach Abschluß des Kühlvorganges innerhalb von 2 - 5 Minuten eine reaktive Hyperaemie und ein sich in allen Magenschichten entwickelndes Ödem, das sich allmählich verstärkte und seinen Höhepunkt nach etwa 6 Stunden erreichte. Die Schwellung bestand einige Tage und war mit kleinfleckigen Ekchymosen verbunden. Die Veränderungen bildeten sich vom 3. Tag an zurück und waren am Ende der 1. Woche nicht mehr sichtbar.

Wegen der starken Blutfülle der subserösen Gefäße behielt der Magen bis zu 2 Wochen ein fein-granuliertes Aussehen.

Durch direkte Inspektion des Magens nach Gastrotomie konnte Marx (80) im Hundeversuch feststellen, daß das Maximum bei frühen pathologischen Veränderungen nach etwa 24 Stunden erreicht wird. Neben einer starken Ödembildung wurde die Sekretion großer Mengen einer klaren, schleimartigen Flüssigkeit, die extrem reich an Protein war und ein pH von 8,5 hatte, beobachtet. Marx vermutet eine reaktive Sekretion, durch die irritierten, aber nicht zerstörten Schleimzellen des Magens. Sechs von zwölf Hunden starben vor Ablauf des 1. Tages. Bei diesen war der Magen mit Blut gefüllt, und die gesamte Mucosa von Corpus und Fundus gleich einem massiven Haematom, verbunden mit starkem Ödem. Die Abhängigkeit der Schleimhautschäden von der erreichten Magenwandtemperatur konnte demonstriert werden. Bei Temperaturen um den 0-Punkt entstanden Haemorrhagien, zwischen -5 und -10° erfolgte eine Nekrose der vollen Magenwanddicke. Berg (10) berichtet über das Auftreten von 3 penetrierenden Ulcerationen mit Fistelbildung in Gallenblase, Dünndarm und Restmagen, ausgehend von einer ehemals gefrorenen Heidenhain-Tasche.

Artz und Mitarbeiter (5) führten die Tiefkühlung an 93 Hunden durch. Auch sie stellten bei allen Hyperaemie und ein Ödem der Schleimhaut fest. Bei 10 % der Hunde fanden sich keine weiteren Veränderungen. 21 % hatten geringe oberflächliche Schleimhauterosionen, 54 % zeigten deutliche Veränderungen in Form von akuten Ulcerationen mit einem Durchmesser von 2 - 4 cm an der Magenvorderwand. Bei den übrigen 15 % fanden sich schwere Schleimhautschäden, die mehr als die Hälfte des Magens betrafen. Mit Ausnahme der zuletzt genannten Gruppe war bei allen Tieren eine Tendenz zu schneller Reepithelisierung der geschädigten Bezirke zu bemerken, die jedoch abhängig vom Grad der Schädigung war. Teilweise erreichte

die Mucosa nicht ihre normale Dicke wieder.

Drube und Kricke (26) erreichten durch Variationen des Kältegrades und der Durchflußmenge des Kühlmittels in 3 Versuchsgruppen zu je 6 Hunden eine jeweils konstante Submucosa-Temperatur. Bei den gestrotomierten Hunden der 1. Gruppe war der Magen bei submucös -8° eingefroren. Sämtliche Tiere starben nach 2 - 4 Tagen und zeigten eine vollständige Nekrose aller Wandschichten. In der 2. Gruppe betrugen die submucösen Temperaturen $0 - 2^{\circ}$, wobei keine Einfrierung festzustellen war. Nach 4 Tagen waren keine Anzeichen einer Atonie oder subseröser Blutung vorhanden, jedoch fanden sich zahlreiche Einblutungen in die Schleimhaut. An diesen Stellen wurde histologisch eine umschriebene Nekrose oberflächlicher Schleimhautschichten festgestellt. An der Muskulatur bestanden keine Veränderungen. Die 3. Gruppe zeigte keine Komplikationen, nachdem auf submucös $+4$ bis $+6^{\circ}$ gekühlt worden war. Nach 4 Wochen wurde ein makroskopisch normaler Magen gesehen.

Weist die Magenschleimhaut keine makroskopisch groben Verletzungen auf, ist im histologischen Bild das Ödem vorherrschend (1, 2, 24, 126).

Die von Blumgart durchgeführten histologischen Untersuchungen der makroskopisch festgestellten Läsionen bestätigen, daß es sich um Ulcerationen handelt, die von normaler Mucosa umgeben sind. Den Geschwürsgrund bilden ödematöse Reste der Submucosa, in der sich Fibroblastenreaktionen abspielen, die sich, verbunden mit Rundzellenfiltraten bis in die Serosa ausbreiten.

Von Artz (5) durchgeführte serienmäßige Biopsien von 93 Hunden zeigen eine schnelle Regeneration des Drüsenepithels durch Proliferation und Wanderung von Zellen in das geschädigte Gebiet, wo sich eine dünne Schicht unregelmäßig geformter Drüsen bildet. Artz weist daraufhin, daß diese Erscheinungen unspezifisch sind und denen bei der Heilung des peptischen

Geschwürs entsprechen. Die beschleunigte Regeneration sei darauf zurückzuführen, daß die vorher normale Magenwand nur einmal geschädigt wird. Diese Beobachtungen bestätigen Gilat (33) und Allcock (2).

Allcock beschreibt einen schnellen Ausgleich des Verlustes einzelner Zellen bei erhaltener Lamina propria innerhalb von 48 Stunden. Eine Propria-Erosion verzögert diesen Vorgang, er wird aber gesichert, wenn die tiefer im Drüsenhals gelegenen Zellen intakt geblieben sind. Wenn jedoch auch diese geschädigt sind, entwickelt sich das Bild einer Metaplasie und die Mucosa enthält zahlreiche Becherzellen.

Von besonderem Interesse ist das Schicksal der säurebildenden Belegzellen. Allcock (1, 2) sah, daß auch sie vom allgemeinen Ödem betroffen sind und bemerkte nach 24 Stunden eine Kernpyknose. Danach wurden die Zellen ins Drüsenlumen abgestoßen, welches selbst erweitert ist und von degenerierten Hauptzellen gesäumt wird.

Kolig (70) sah eine Verdrängung der Belegzellen durch das Ödem aus ihrer gewöhnlichen anatomischen Lage. Hubel (59) konnte in Saugbiopsien bei 9 Patienten 2 Tage nach der Tiefkühlung neben einer Erweiterung der Magendrüsen eine blasse Färbung der Belegzellen nachweisen. Elektronenmikroskopisch zeigten einzelne Belegzellen eine Schwellung der Mitochondrien und Chromatinverklumpung.

Clapp (18) fand bei licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen 6 Stunden bis 1 Woche nach der Tiefkühlung keine Veränderungen der Zahl und der Ultrastruktur von Haupt- und Belegzellen. Er prüfte ferner die Intensität der Zellteilung durch eine Thymidin-H³-Injektion. Dieser Test basiert auf der Aufnahme von Thymidin in die Desoxyribonuclein-Säure proliferierender Zellen. Im Magen sind dies besonders die schleimprodu-

zierenden Zellen, welche von den Magengrübchen zur Oberfläche wandern, wo sie abgestoßen werden. Der Grad der Thymidin-Aufnahme und die Wanderungszeit dient der Abschätzung der Zellerneuerung.

Nach 1 bis 3 Wochen bestand kein Unterschied zwischen tiefgekühlten und ungekühlten Mägen. Auch Karacadag (61) konnte in 200 Biopsien, die er von unabhängigen Pathologen untersuchen ließ, keine Veränderungen der Zahl und Struktur der Magenschleimhautzellen erkennen.

Auch die Hauptzellen sind unmittelbar nach der Tiefkühlung geschwollen (1, 2, 70, 126). Verschwinden der Pepsinogengranula und eine schaumige Vacuolisierung der Zellen werten Allcock und Mitarbeiter als Zeichen einer Degeneration (1, 2). Doyle (24) sah in Biopsien nach 1 Monat eine deutliche Verminderung der Hauptzellen bei allgemeiner Verdünnung und Atropie der Schleimhaut.

In der Muscularis Mucosae wurden vereinzelt Zellen mit Vacuolen oder Kernverlust gefunden (1, 2) Doyle sah eine Fragmentation (24).

Die Submucosa ist nach der Kühlung ödematös, hyperaemisch und weist eine entzündliche Infiltration auf (1, 2, 37, 70). Fünf bis zehn Minuten nach der Wiedererwärmung erweitern sich die Gefäße, Plasma tritt aus und zurück bleiben die geformten Elemente (70). In kleinen Gefäßen entstehen Thromben, die durch Heparinisierung nicht verhindert werden können (70).

In den Zellen des Auerbach'schen Plexus findet man nur dann Veränderungen, wenn die benachbarten Muskelfasern degeneriert sind. Dann ist der Zellkern geschwollen und verliert seine intensive Färbung. An der Zellperipherie entsteht eine Vacuolisierung, die schließlich zum Zusammenbruch und völligen Verschwinden der Ganglienzelle führt (1, 2). Marx (80) sah eine Degeneration nur an den Stellen, an denen eine besonders starke Kühlung zur haemorrhagischen Nekrose geführt hatte.

Naturgemäß liegt histologisches Material vom Menschen in geringerer Anzahl vor. Barner und Mitarbeiter (7) nahmen bei 15 Patienten, anlässlich einer chirurgischen Magenresektion, 3 - 537 Tage nach einer Tiefkühlung, Gewebsuntersuchungen vor. Es fand sich nach 5 Tagen ein Geschwür an der Magenvorderwand, dessen Grund bis in die Muscularis mucosa reichte und Koagulations-Nekrosen, Blutungen, Gefäßthrombosierungen und Zelldegenerationen bis in die Längslagen der Muscularis aufwies. Die Verfasser weisen daraufhin, daß dieses Ausmaß beim benignen Ulcus ventriculi nicht zu sehen sei.. Außerdem sei hier auch die Mucosa am Geschwürsrand geschädigt. Es fanden sich hier erweiterte, mit Zelltrümmern gefüllte Drüsen, abgeflachte regenerierte Schleimhautzellen und zahlreiche Mitosen am Grunde der Magendrüsen. Dreizehn weitere Patienten ließen nach dem 14. Tag keinen Kühleffekt erkennen. Die Haupt- und Belegzellen sowie Ganglienzellen waren morphologisch und zahlenmäßig normal. Die lokale Anhäufung von Lymphocyten in der Submucosa entsprach einer chronischen Gastritis, die sich aber nicht von dem gewöhnlichen Befund bei der peptischen Erkrankung unterschied. Barner und Mitarbeiter (7) sind der Auffassung, daß die von Allcock (1, 2) für wesentlich gehaltenen Vacuolen im Zytoplasma und die blassen Farbreaktionen ohne pathologische Signifikanz sind, da sie unter verschiedenen Umständen auch in normaler Schleimhaut auftreten.

Smith (115) untersuchte 35 Biopsien aus dem mittleren Magenteil von 30 Patienten und zwar beginnend unmittelbar nach der Magentiefkühlung bis zum 182. Tag. Auch hier fanden sich anfangs Schwellung und Zellinfiltration. Von der 2. Woche an war das Auftreten von Lymphocyten, Plasmazellen, Fibroblastenreaktionen und Lymphknoten charakteristisch. Mit Ausnahme des Anfangödems entsprachen die Gewebsveränderungen einer chronischen Gastritis.

Wie Allcock (1, 2) zeigen konnte, führt die mehrfach

wiederholte Tiefkühlung von Hundemägen zu bedeutend schwereren und ausgedehnteren Strukturveränderungen. Bei Hunden, die in wöchentlichen Abständen 6 - 8 x dieser Prozedur unterworfen wurden, wies die Schleimhaut Cystenbildung, Verlust von Belegzellen, Abflachung der Hauptzellen sowie Atrophie und Metaplasie des Drüsengewebes auf. Die verschiedenen Grade der Fibrose mit Verdickung der Lamina propria und der Muscularis mucosae gehen auf Kosten der funktionsfähigen Schleimhaut. Auch die Submucosa zeigt schwerere Bindegewebsreaktionen, die auf eine schnelle Aufeinanderfolge von Ekchymosen bezogen werden. Auch in Heidenhain- und Pawlow-Taschen können ähnliche Veränderungen im Sinne einer Schleimhautmetaplasie noch nach 9 Monaten sichtbar gemacht werden. Die Schleimhaut ist hier dünner, die tubulären Drüsen atrophisch, die Zahl der Haupt- und Belegzellen verringert.

Drube und Kricke (26) sahen im histologischen Bilde eine deutliche Drüsenatrophie im Antrum- und Corpus-Bereich. Dieser Befund wurde ganz besonders an den Spitzen der dem Kühlballon unmittelbar anliegenden Schleimhautfalten erhoben. In der Tiefe der Falten bestanden keine Veränderungen. Auch Wangensteen (126) sah eine Schädigung der sekretorischen Drüsenzellen am stärksten unmittelbar am Drüsenhals, die zur Tiefe hin spärlicher wurden. Die Veränderungen umfaßten Schrumpfung, Zerreißung von Haupt- und Belegzellen, Loslösung von der Basalmembran, Verlust der feinen Zellgranula und Kernpyknose. Dieser Befund wurde darauf zurückgeführt, daß die Magenschleimhaut in der Tiefe der Falte der Kälte weniger ausgesetzt ist, als an den Faltenspitzen.



Abb.1: Ballonkatheter zur Magenkühlung



a) in Kopftief Lage

b) im Stehen

Abb.2 : Kontrastmittelgefüllter Kühlballon im menschlichen Magen bei verschiedenen Körperlagen

IV. Experimente mit der offenen Tiefkühlung

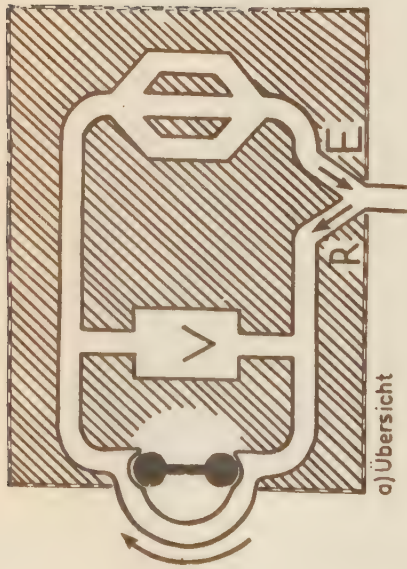
Aus der Tatsache, daß eingefrorenes Magengewebe nekrotisch wird, ist abzuleiten, daß sich Experimente mit der Tiefkühlung auf den Bereich oberhalb des Gefrierpunktes der Magenschleimhaut zu beschränken haben. Zugleich sollte sich aber die Schleimhauttemperatur in einem möglichst großen Abschnitt dem 0-Punkt nähern.

Vorversuche hatten ergeben, daß der verwendete Ballon auch bei maximaler Füllung nicht die Tiefen der faltigen Schleimhaut erreicht. Die Abbildung 1 demonstriert die Dünnwandigkeit des verwendeten Ballon-Katheters. Dieser wurde im menschlichen Magen mit 1000 ml Kontrastmittel gefüllt. Der Ballon paßt sich zwar den durch verschiedene Körperlagen bedingten Formänderungen des Magens an, aber im Fundusbereich ist ein schmaler Saum zu erkennen, in dem, trotz sorgfältigen Absaugens durch eine zweite Magensonde, der Kontakt mit der Magenwand ungenügend ist (Abb. 2). Von einer offenen Durchströmung des Magens ohne Verwendung eines Ballons war ein optimaler Kontakt des Kühlmittels mit der gesamten Magenwand und die Verhinderung der Ausbildung einer isolierenden Eisschicht zwischen Ballon und Magen zu erwarten. Erfahrungen mit der offenen Kühlmethode bei der Tiefkühlung waren nicht veröffentlicht.

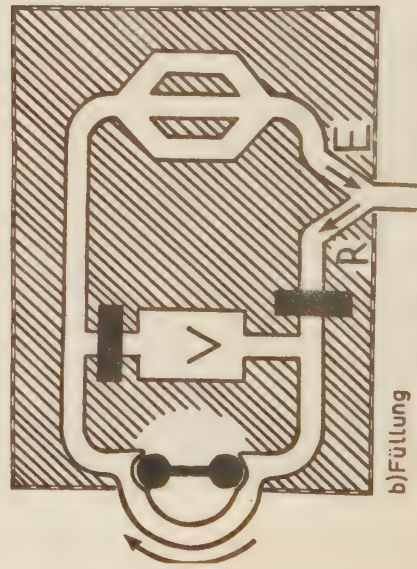
Von Juni 1963 bis März 1965 wurden Experimente mit 30 Hunden durchgeführt, bei denen untersucht werden sollte, welche Auswirkungen der direkte Kontakt des Kühlmittels auf die Schleimhaut und die Sekretion hat.

1. Methodik.

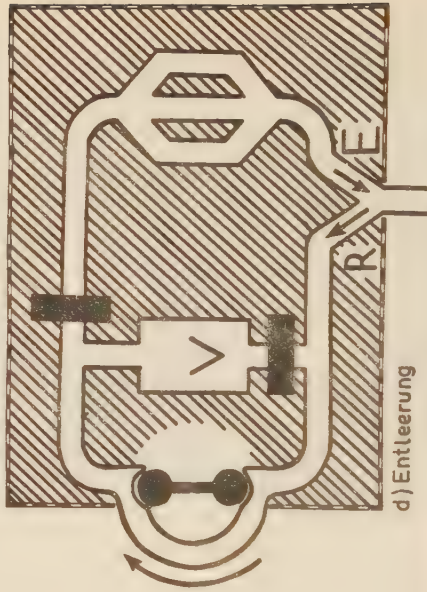
Bei der in Abbildung 3 schematisch wiedergegebenen Kühlapparatur handelt es sich um ein geschlossenes System, in dem die Kühlflüssigkeit mittels einer Doppelrollenpumpe (P) mit 300 ml pro Min. bewegt wird. In diesen Kreislauf eingeschaltet ist ein Hitzeaustauscher und ein Windkessel, durch dessen Hahn im System befindliche Luft entweichen kann.



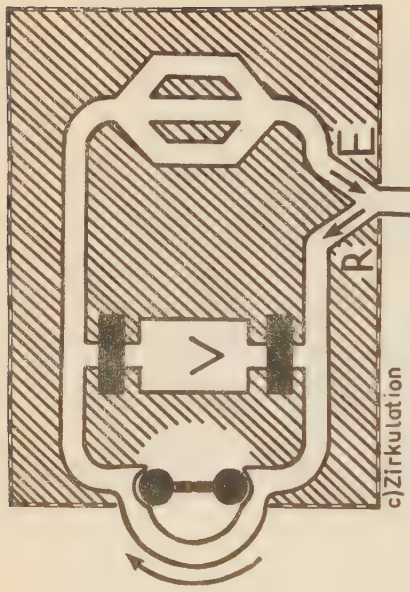
a) Übersicht



b) Füllung



d) Entleerung



c) Zirkulation

Abb.3: Schematische Darstellung der Kühlapparatur mit den verschiedenen Phasen der Magnetiefkühlung

Mit Ausnahme der Pumpe und des doppelläufigen Magenkatheters befinden sich alle Elemente der Apparatur bei -26 Grad in einer Tiefkühltruhe, die mit 120 Litern Methyl-Alkohol gefüllt ist.

Die drei technischen Phasen der Magentiefkühlung, d.h.

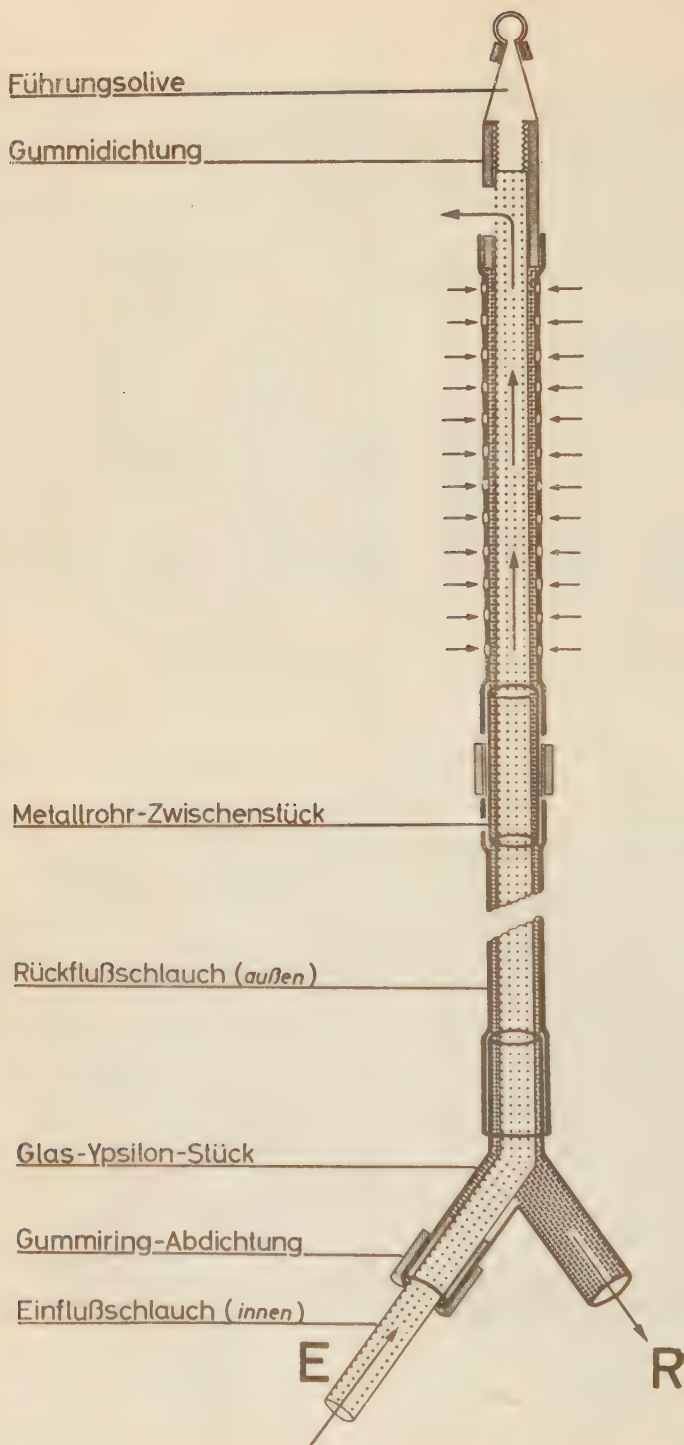
1. Füllung
2. Zirkulation
3. Entleerung

werden durch Abklemmen der Schläuche mittels chirurgischer Klemmen reguliert. Das Kühlmittel befindet sich in dem im Nebenschluß liegenden Vorratsgefäß (V), bis es eine Temperatur von -23 Grad angenommen hat. Dann beginnt die Magenfüllung (Abb. 3b). Die Kühlflüssigkeit verläßt den Behälter, fließt durch die Pumpe, den Hitzeaustauscher und den Windkessel und gelangt durch den Einflußschlauch (E) des doppelläufigen Katheters in den Magen. Das Erreichen des vorher festgelegten Füllungsgrades (500 - 1000 ml) zeigt die Skala des Reservoirs an.

Danach wird die Zirkulation in Gang gebracht (Abb. 3c). Weiteres Kühlmittel kann aus dem Reservoir nicht nachfließen, und da die Pumpe nur soviel in den Einflußschlauch E hineinbringen kann als sie gleichzeitig aus dem Rückflußschlauch R herausholt, ist für ein konstantes Volumen gesorgt. Der Sog der Pumpe befördert das Kühlmittel durch den äußeren Teil des Katheters zur Pumpe und durch das Kühlsystem hindurch erneut in den Magen. Die Ein- und Rückfluß-Temperaturen werden durch Thermosonden, die sich im oberen Teil des Katheters befinden, gemessen. Nach Abschluß der Kühlung geschieht die Entleerung des Magens durch entsprechendes Umsetzen der Klemmen (Abb. 3d). Das Reservoir füllt sich wieder und an der Skala kann die zurückerhaltene Menge abgelesen werden.

Der Katheter (Abb. 4) hat an seinem unteren Ende zahlreiche

Abb.4: Der Aufbau des
Kühlkatheters



Perforationen, die sowohl einen "Strahleffekt" beim Einfließen als auch ein Ansaugen an die Magenwand beim Rückfließen verhindern sollen. Eine Führungsolive dient der Verhinderung von mechanischen Verletzungen beim Einführen.

Das Problem, ein pharmakologisch indifferentes Kühlmittel zu finden, konnte nicht gelöst werden. Ein Glycerin-Wasser-Gemisch hat bei den niedrigen Temperaturen eine so hohe Viskosität, daß es nicht gepumpt werden kann. Bei 3 Hunden wurde der Magen mit nicht vorgekühltem 20%igem Aethyl-Alkohol gefüllt und erst danach die Kühlvorrichtung eingeschaltet. Bei 4 Hunden wurde der Magen auf -23 Grad vorgekühltem Aethylen-Glycol und bei 23 Hunden mit ebenfalls auf -23 Grad vorgekühltem 35%igem Aethyl-Alkohol offen durchströmt. Von den insgesamt 30 Hunden wurden 17 über eine Dauer von 30 Min., die anderen zwischen 10 und 20 Min. gekühlt.

Die Hunde erhielten nach Prämedikation mit Combelen im. (0,05 mg pro kg Körpergewicht) eine Polamivet-Narkose (0,5 mg pro kg). Dann wurde zunächst die Säureproduktion nach Injektion von 1 mg Histamin über 100 Min. geprüft. Anschließend wird der Hund nach gründlicher Magenspülung auf den Op.-Tisch gebracht, in Rückenlage festgebunden und in Kopftieflage für den Versuch vorbereitet. Durch diese Stellung sollte erreicht werden, daß die Kühlflüssigkeit gut in den Fundus gelangt und sich hier keine Luftblase bildet. Eine Temperatur-Sonde im Rektum registrierte fortlaufend die Änderung der Körpertemperatur. Das Verhalten der Temperatur der Magenvorderwand wurde an 4 laparotomierten Hunden untersucht.

In Abständen von 5 Min. wurden während der Tiefkühlung bei 7 Hunden Blutproben entnommen und der Blutalkohol nach Widmark bestimmt.

Nach Beendigung der Kühlung und einer gründlichen Magenspülung mit kaltem Wasser sollte durch weitere Blutproben

ermittelt werden, ob der Alkoholspiegel sich weiter erhöhte. Dies wäre ein Hinweis dafür gewesen, daß Kühlflüssigkeit in den Darm gelangte und von dort resorbiert wird.

Eine Stunde nach Abschluß der Tiefkühlung erfolgte abermals die Prüfung der Sekretion über 100 Min. nach 1 mg Histamin.

Die HCL-Produktion wurde über einen Zeitraum von 2 Monaten bei 10 Hunden kontrolliert.

Ergebnisse:

Die drei Hunde der ersten Gruppe, bei denen der 20%ige Alkohol von der Magenfüllung nicht gekühlt worden war, starben noch während des Versuches nach 15 - 20 Minuten. durch Atemstillstand. Später wurde festgestellt, daß unter diesen Bedingungen der Blutalkohol-Spiegel 4 ‰ erreichte. Im Magen waren makroskopisch keine Besonderheiten festzustellen.

Von den vier Hunden, denen der Magen mit auf -23° vorgekühltem 40%igem Äthylen-Glycol für 10 - 15 Minuten durchströmt worden war, zeigten zwei Vergiftungserscheinungen, so daß sie am 2. Tag getötet werden mußten. Von den beiden anderen starb einer nach 4 Wochen (er hatte ein Mamma.-Ca.), der andere überlebte. Alle verstorbenen Hunde dieser Gruppe zeigten ebenfalls am Magen keinen pathologischen Befund.

Für die nächsten Experimente verwendeten wir daher auf -23° vorgekühlten 35%igen Alkohol. Diese Alkoholkonzentration war wegen des Gefrierpunktes erforderlich. Es wurde zunächst mit zehn Minuten Dauer begonnen und die Zeit in den nächsten Versuchen gesteigert. Ab Hund 12 sollte 30 Minuten gekühlt werden. Dabei gingen die ersten drei Hunde an allgemeiner Hypothermie zugrunde (Rektal-

temperaturen: $25,9^{\circ}$; $26,1^{\circ}$; $25,4^{\circ}$), zwei davon bereits nach 15 Minuten. Bei einem dieser Hunde war bei dem Versuch, die Körpertemperatur zu heben, der Magen mit Wasser von 40° durchströmt worden. Bei diesem fand sich bei der Sektion eine ausgedehnte submuköse Blutung. Der Tod trat jedoch wie bei den beiden anderen durch Lungenödem ein.

Durch Verbesserung der peripheren Aufwärmung konnte einem so gefährlichen Absinken der Körpertemperatur vorgebeugt werden. Die nächsten 16 Hunde überlebten den Versuch, allerdings starben von diesen innerhalb der folgenden 1 - 5 Wochen sechs Hunde. Fünf von diesen erlagen einer Virus-Infektion (Staupe), der andere starb bei einer Nachuntersuchung durch einen Narkosefehler. Bei keinem der Hunde konnten makroskopisch-pathologische Veränderungen der Magenschleimhaut nachgewiesen werden.

Unter den geschilderten Versuchsbedingungen beträgt nach Einschalten der Zirkulation die Rückflußtemperatur durchschnittlich -13° . Das bedeutet, daß der mit -23° aus dem Kühlreservoir in den Magen fließende Alkohol sich während der Oesophagus-Passage und im Magen während des Kühlvorganges um durchschnittlich 10° erwärmt. Die Ein- und Rückflußtemperaturen haben sich nach wenigen Minuten auf ein ziemlich gleichbleibendes Niveau eingependelt.

Die Körpertemperatur der 15 Hunde, bei denen 30 Minuten lang die Tiefkühlung des Magens durchgeführt und bei denen die periphere Aufwärmung verbessert worden war, sank um $4,7 - 9,9^{\circ}$, im Durchschnitt um $7,1^{\circ}$. Ohne genügende periphere Aufwärmung war bei drei Hunden die Körpertemperatur in 15 bzw. 30 Minuten um $11,4 - 12,7^{\circ}$, im Durchschnitt $12,1^{\circ}$ gesunken. Bei diesen Hunden hatte sich ein Lungenödem ausgebildet. Bei zwei Hunden sank die Rektaltemperatur nach 10 Minuten um $1,7$ bzw. $4,0^{\circ}$ und bei zwei weiteren nach 20 Minuten um $3,2$ bzw. $10,7^{\circ}$. Diese Hunde überlebten. Der Temperaturabfall war bei jedem Hund annähernd linear (Abb.5). Einen Überblick über methodische Einzelheiten gibt die Tabelle 4.

Tabelle 4

ZUSAMMENSTELLUNG DER ERGEBNISSE UND METHODIK VON 30 HUNDEN

Hund Nr.	Gewicht in kg	Methodik	Dauer	Volumen in ml	Einfl. Grad C	Rückfl. Grad C	Temperatur vor nach		Verlauf Überlebens- zeit
1	18	20% Alkohol	25min	900					Atemstillst.
2	15	ohne Vor-	15	1000					"
3	12	kühlung	15	1100					"
4	12	40% Aethy-	10min	500	-17,5	-15			4 Wo. Mann
5	14	lenglycol	10	500	-13	-9			lebt
6	14	auf -23°	10	700	-10,5	-6,5			2 Tg. Vergift.
7	12	vorgekühlt	20	600	-12	-6			"
8	27	35% Alkohol	10min	600	-12	-9	38,4	36,7	lebt
9	16	vor d. Fül-	10	800	-17	-13	38,2	34,2	"
10	21	lung auf -23°	20	1000	-11	-7	37,8	34,6	"
11	16	gekühlt	20	700	-12	-6	37,0	26,3	"
12	16	"	30min	700	-15	-9	38,0	26,1	Lungenödem
13	16	"	15	900	-13	-8	37,5	26,1	"
14	5	"	15	300	-16,5	-13,5	38,1	25,4	"
									und Magen-
									blutung
15	18	"	30min	500	-12	-8	38,2	30,4	4. Woch.
16	15	und zusätz-	30	500	-13,5	-9,5	37,5	30,2	Narkosef.
17	18	lich peri-	30	500	-15,5	-10	38,2	33,0	5. Wo. Sta.
18	7	sphäre Auf-	30	500	-17	-14	39,5	28,6	3 " "
19	18	wärmung d.	30	900	-20	-9	37,8	27,9	2 " "
20	12	Wärmematten	30	900	-15	-12	36,4	29,3	1 " "
21	20	"	30min	1000	-12	-8	38,7	32,0	lebt
22	15	"	30	800	-13	-9,5	36,8	30,8	"
23	14	"	30	700	-12	-8,5	35,6	30,4	"
24	24	"	30	1000	-14	-10	37,3	32,6	"
25	28	"	30	900	-14	-9	37,3	33,3	"
26	15	"	30	800	-15	-11	36,0	26,6	"
27	20	"	30	1000	-13	-9,5	37,8	32,8	"
28	18	"	30	1000	-12	-9	38,7	31,7	"
29	23	"	30	1000	-17	-11,5	38,0	31,3	"
30	18	"	30	800	-15	-10,5	38,0	29,7	"

Vier der Versuchshunde waren laparotomiert, um das Verhalten des Magens unter Sicht des Auges beobachten zu können und um direkte Temperaturmessungen an der Magen vorderwand vornehmen zu können. Es konnte keine Peristaltik des Magens beobachtet werden. Der Pylorus war fest verschlossen. Die niedrigsten, an der Magen vorderwand gemessenen Temperaturen lagen zwischen +2 und -2°. Ein Einfrieren wurde nicht beobachtet.

Von besonderem Interesse ist die HCL-Produktion vor und nach der halbstündigen Tiefkühlung. Daher wurden insgesamt 72 fraktionierte Magensaftbestimmungen mit 1500 Einzeltitrationen vorgenommen. Um einen Eindruck von der Streubreite zu vermitteln, sind die Säurewerte in den Abb. 6 und 7 dargestellt.

Hervorzuheben ist die Tatsache, daß der Magensaft vielfach auffallend vermehrte Schleimbeimengungen oder eine durch Hämin hervorgerufene Färbung aufwies.

Eine deutliche Verminderung sowohl der freien als auch der Gesamtazidität läßt sich nach Histaminreiz nur unmittelbar nach der Tiefkühlung feststellen. Die Werte 1 - 8 Wochen später, sind unterschiedlich. Niedrige HCL-Werte entstanden nur bei Anwesenheit der oben beschriebenen Beimengungen. Entsprechend war die Gesamtazidität nicht nennenswert erniedrigt. Teilweise waren die Werte sogar erhöht. Ein Vergleich der Kurvenverläufe in den Abb. 8 und 9 bestätigt den Eindruck, daß die Verminderung der freien HCL nicht auf einer verminderten Sekretion beruht, sondern Folge einer vermehrten Säurebindung ist, bedingt durch Schleimproduktion bzw. hämorrhagische Exsudation.

Um Hinweise auf die Toxizität der Methode zu erhalten, erfolgten insgesamt 60 Blutalkoholbestimmungen nach Widmark ⁺). Bei 7 Hunden wurden fortlaufend alle 5 Minuten,

⁺) Für die freundliche Unterstützung bin ich Herrn Priv.Do. Dr. Pioch vom Gerichtsmedizinischen Institut der Universität Bonn zu Dank verpflichtet.

Abb. 5: Die Rektaltemperatur während und nach Magentiefkühlung
bei 10 Hunden

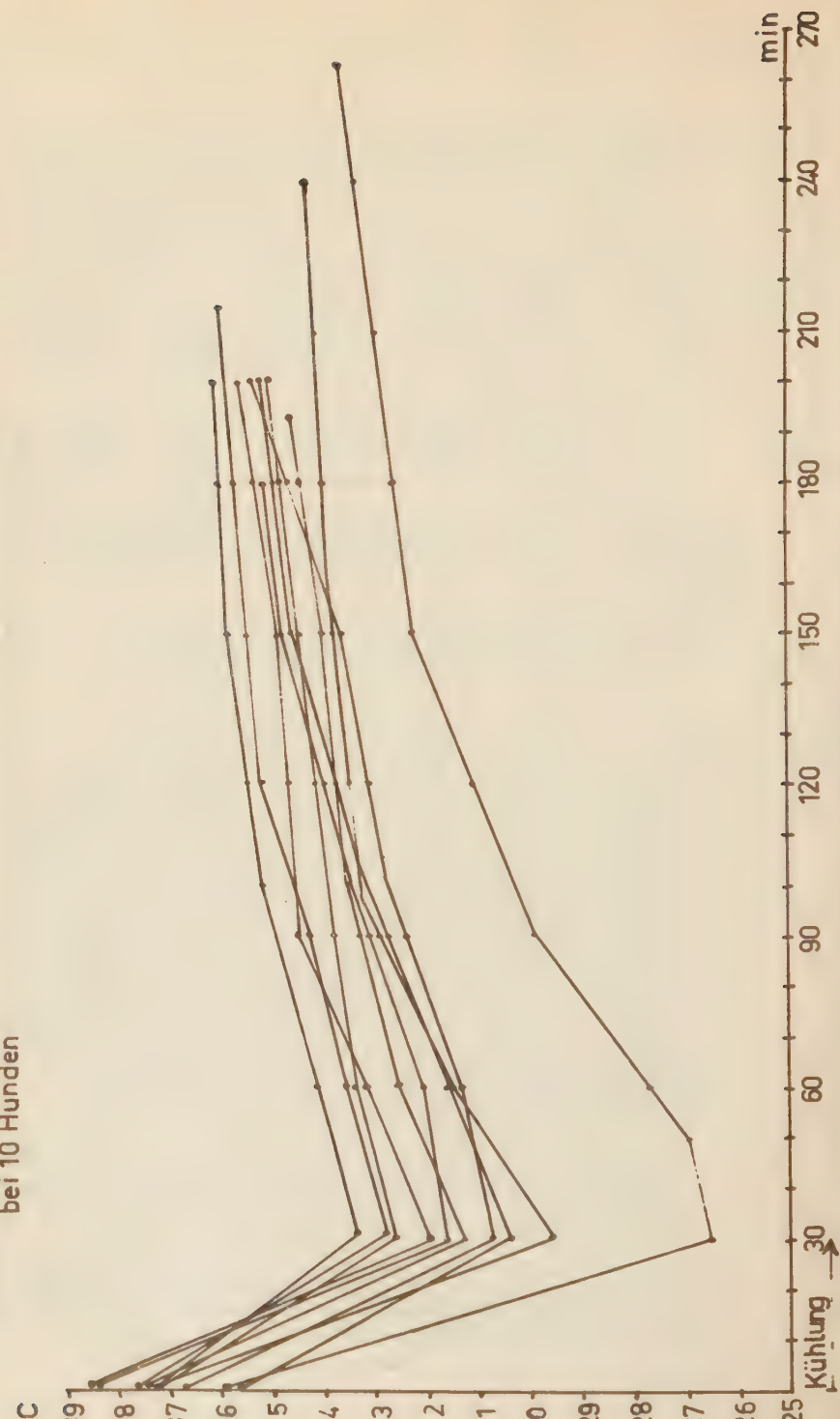


Abb. 6: Die freie HCl vor und nach der Magentiefkühlung
bei 10 Hunden

- vorher
- nachher
- + nach 1-2 Wochen
- * nach 3-4 Wochen
- nach 5-6 Wochen
- x nach 7-8 Wochen

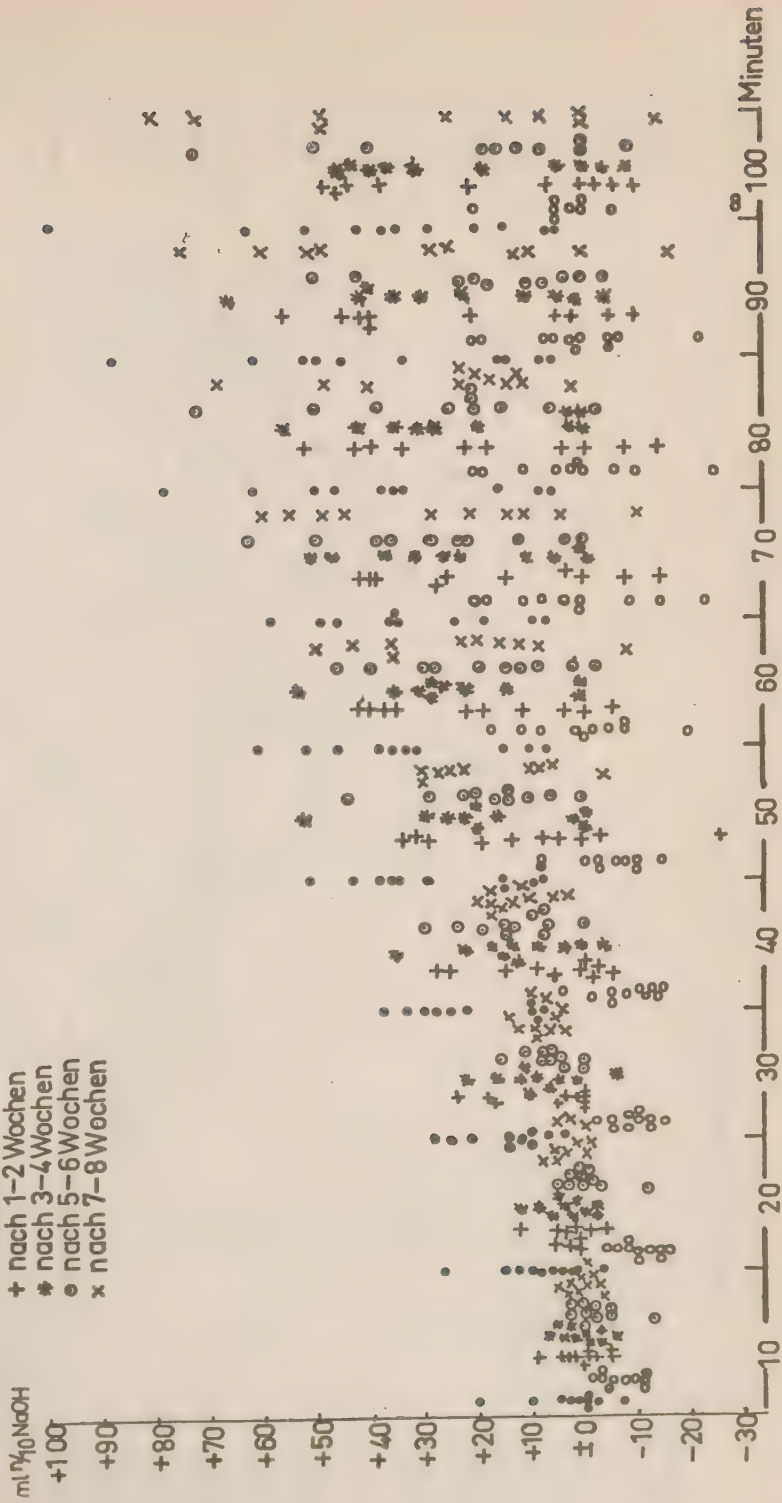


Abb. 7: Die Gesamtsäuretität in verschiedenen Zeitabschnitten vor und nach Magentiefkühlung bei 10 Hunden



Abb.8: Freie Salzsäure vor und nach Magentiefkühlung
Mittelwerte von 10 Hunden (1mg Histamin)

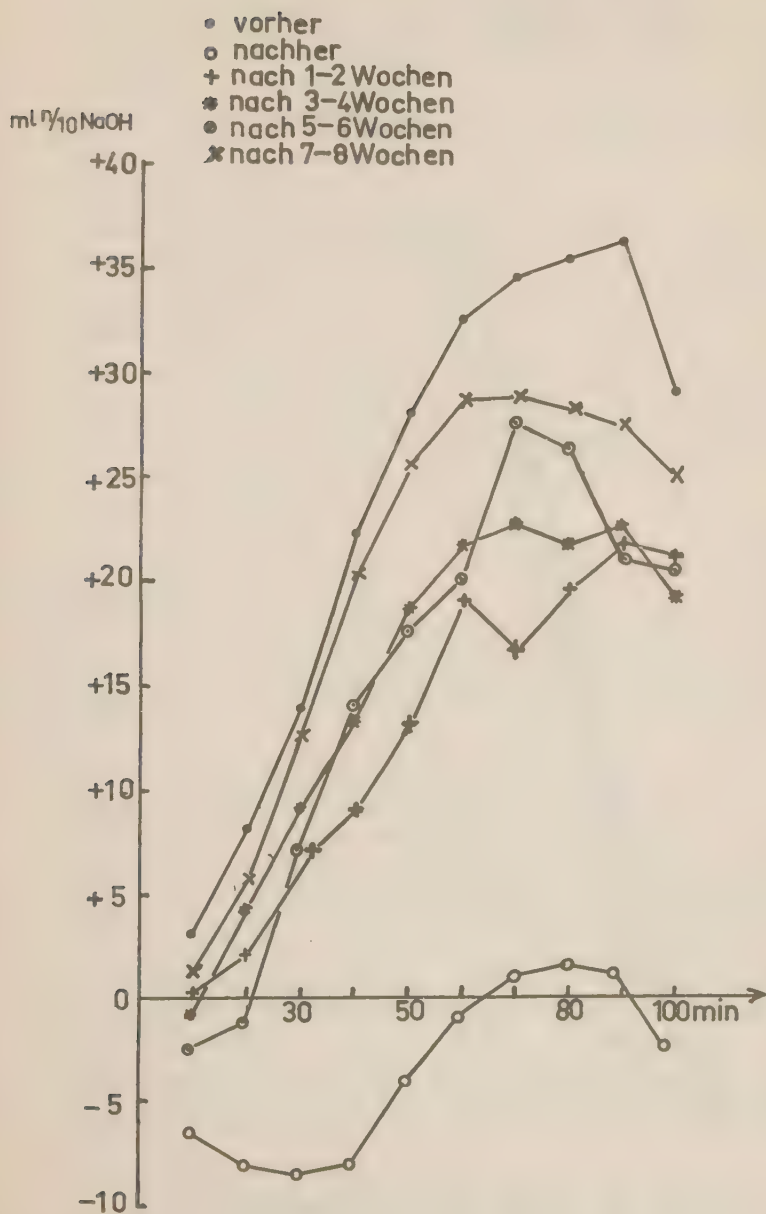
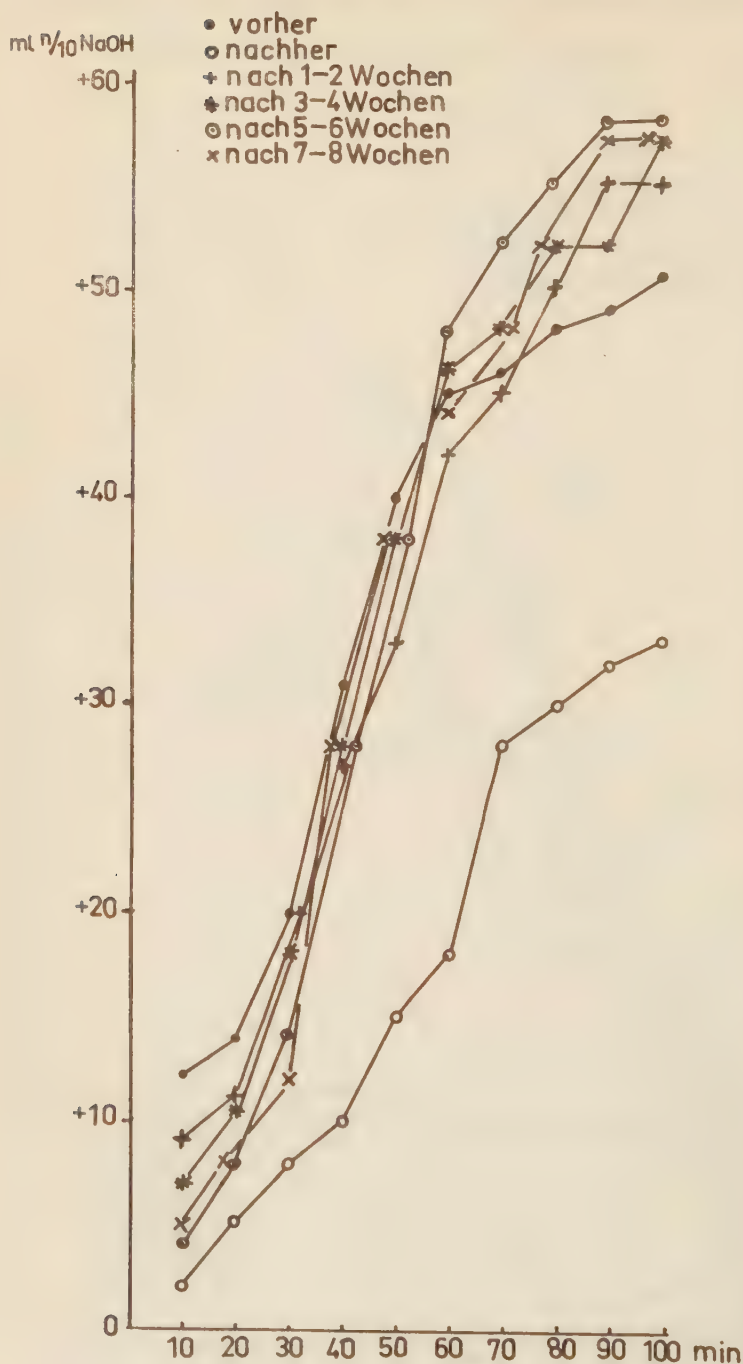


Abb.9: Gesamtacidität vor und nach Magentiefkühlung
Mittelwerte von 10 Hunden



bei 3 weiteren Tieren gegen Ende des Versuches Blutproben entnommen, sowie nach Entleerung des Magens 1-2 zusätzliche Proben von 10 Hunden. Wie die Tabelle 5 zeigt, lagen die Alkoholwerte zwischen 1,1 ‰ und 3,6 ‰ nach 30 Minuten. Ein Zusammenhang zwischen Kühltemperatur, Füllvolumen und Körpergewicht ist nicht erkennbar. In keinem Falle kam es nach der Magenentleerung zu einem weiteren Ansteigen.

Nach Abschluß des Versuchs erhöhte sich die Körpertemperatur allmählich, unterstützt durch fortgesetzte periphere Aufwärmung bis zum Abschluß der zweiten Magensaftbestimmung um 2,6 bis 7,2° (Abb. 5).

Die weitere Beobachtung der letzten zehn überlebenden Versuchstiere ergab keine Besonderheiten. Sie fraßen vom nächsten Tag an normal, hatten keine Verdauungsstörungen und keinen auffallenden Gewichtsverlust.

Diskussion

Die Absicht der vorliegenden Arbeit war es, mit einer einfachen Methodik herauszufinden, welche Folgen die offene Tiefkühlung für den Magen hat und ob sich seine Funktion ändert.

1. Vorteile der offenen Durchströmung

Zu den Nachteilen der von O.H. Wangenstein angegebenen und vielfach modifizierten Ballonmethode gehört, daß der Ballon nicht allen Magenabschnitten gleichmäßig anliegt, (17, 24, 34, 79, 127), sich zwischen Magen- und Ballonwand isolierende Eis- und Luftschichten bilden (14, 60, 84, 85) und daß die Spitzen der Schleimhautfalten einem stärkeren Kälteeinfluß ausgesetzt sind als die Tiefen (26).

Während diese Nachteile bei der offenen Tiefkühlung entfallen, weil hier die Kühlung unmittelbar auf die Schleim-

Tabelle 5.

Zusammenstellung der Blutalkoholwerte von 10 Hunden
(Bestimmung nach Widmark)

Hund-Nr.	5 Min.	10 Min.	15 Min.	20 Min.	25 Min.	30 Min.
21	-	-	-	-	-	1,8 ‰
22	0,8	2,0	2,3	2,7	3,4	3,6 ‰
23	0,3	0,8	0,9	1,0	1,6	1,8 ‰
24	0,2	0,4	0,7	0,9	1,1	1,1 ‰
25	-	-	-	-	-	1,5 ‰
26	0,9	1,2	1,4	2,7	2,8	3,45 ‰
27	-	-	-	-	-	1,7 ‰
28	0,5	1,8	2,0	2,1	2,8	2,8 ‰
29	0,2	0,5	0,6	1,3	1,5	1,6 ‰
30	0,7	1,1	1,3	2,1	2,1	2,3 ‰

haut einwirkt, ergeben sich gleichzeitig neue Probleme. Eine denkbare Komplikation dieses Verfahrens ist das Öffnen des Pylorus und ein Abfließen des Kühlmittels in den Darm. Entsprechende Beobachtungen waren bei der offenen Durchströmung des Magens zur Blutungsstillung gemacht und das Auftreten von schweren Diarrhoen beschrieben worden (92, 124, 125). Über das Verhalten des Pylorus bei der Tiefkühlung war nichts bekannt.

Die Beobachtung an 4 laparotomierten Hunden, daß der Magen nach kurzer Kühldauer keine Peristaltik und einen fest verschlossenen Pylorus aufwies, unterstützt die Auffassung eines Vagotomieeffektes, wie er von anderen Autoren vermutet wird (59, 61, 62, 63, 69). Umgekehrt setzt die offene Tiefkühlung den Pylorospasmus als Vagotomieeffekt voraus (113). Nach den vorliegenden Ergebnissen gelangt keine Kühlflüssigkeit in den Darm. Dafür spricht nicht nur die Tatsache, daß kein messbarer Flüssigkeitsverlust eintrat, sondern auch das Nichtansteigen des Blutalkohols bei 10 Hunden nach Abschluß der Kühlung und Magenspülung. Schließlich spricht das Fehlen von Verdauungsstörungen für die Annahme, daß während der Tiefkühlung der Sphincter pylori verschlossen bleibt. Daß der Pylorospasmus nur vorübergehend ist, wird dadurch bestätigt, daß die überlebenden Hunde am nächsten Tage normal fraßen und offensichtlich keine Magenentleerungsstörungen hatten. Auch die weitere Beobachtung bestätigte dies.

Das zweite Problem bei der offenen Magentiefkühlung - die Verwendung eines geeigneten Kühlmittels - konnte nicht gelöst werden. Die Anforderungen, die daran zu stellen sind, bestehen in der pharmakologischen Indifferenz, einem entsprechend niedrigen Gefrierpunkt und einer brauchbaren Viskosität. Die ideale Kühlflüssigkeit müßte also noch bei -23° C. ohne Schwierigkeiten durch die Apparatur gepumpt werden können und dürfte keine pharmakologische

Wirkung haben.. Während Glycerin bei diesen Temperaturen zu viskös ist und Aethylenglycol bei der notwendigen Konzentration zu nephrotoxisch, besteht bei der Verwendung von 35%igem Alkohol eine resorptionsbedingte zeitliche Begrenzung. Letzteres wird dadurch unterstrichen, daß bei 2 von 10 Hunden nach 30 Minuten der Blutalkoholspiegel auf 3,45 % bzw. 3,6 % stieg und damit in einen Bereich, in dem man von einer lebensbedrohlichen Alkoholintoxikation spricht.

2. Analyse der eigenen Ergebnisse

Abgesehen von den ersten 3 Hunden (Nr. 1-3), bei denen es aus methodischen Gründen zu keiner wirklichen Tiefkühlung gekommen war, starben während des Versuches weitere 3 Hunde (Nr. 12-14) infolge eines Lungenödems. Bei einem von diesen (Nr. 14) war der vergebliche Versuch gemacht worden, die Körpertemperatur wieder zu erhöhen, indem der Magen mit warmem Wasser durchspült wurde. Bei diesem Hund entwickelte sich ein massives submucöses Hämatom, in der Art, wie es auch von Marx (80) beschrieben wurde. Makroskopisch bestanden keine sichtbaren Schleimhautnekrosen, was in der Kürze der Zeit auch nicht zu erwarten war. Offen bleibt, ob bei längerer Überlebenszeit Läsionen erkennbar geworden wären. Bei den übrigen Hunden wies die Mukosa nur ein geringes Ödem und vereinzelte Petechien auf. Bei den 10 Hunden (Nr. 4-7 und Nr. 15-20), die 2 Tage bis 5 Wochen nach der Tiefkühlung starben, war der Magen makroskopisch unauffällig. Daraus ist zu folgern, daß der direkte Kontakt der Kühlflüssigkeit mit der Schleimhaut nicht zu Nekrosen führen muß. Ihr Auftreten ist davon abhängig, ob der Gefrierpunkt unterschritten wird (10, 17, 26, 79, 80).

Bei den Temperaturmessungen an der Magenvorderwand bei 4 laparotomierten Hunden wurde der Gefrierpunkt der Schleimhaut von -2° C. nicht unterschritten. Gleichzeitig zeigen diese Messungen, daß man aus den Ein- und Rückfluß-

temperaturen keine Rückschlüsse auf die Schleimhauttemperatur ziehen kann. Zu diesem Ergebnis kamen auch andere Autoren (17, 24, 30, 50, 84). Auch die Temperatur des Mageninhaltes kann man nicht genau angeben. Es muß angenommen werden, daß ein Teil des einfließenden Kühlmittels gleich in den Rückfluß gerät und daß die Rückflußtemperatur nochmals bei der Oesophaguspassage beeinflußt wird.

Ein Vergleich der Salzsäureproduktion nach Ballon- und offener Kühlung scheitert an zwei Dingen. Einmal lassen sich die auch bei gleicher Methodik widerspruchsvollen Ergebnisse mit der Ballonmethode untereinander kaum vergleichen. Zum anderen ist die Kühldauer länger als 30 Minuten.

Nach 30 Minuten offener Magentiefkühlung ist die HCL-Produktion nur unmittelbar anschließend vermindert. Dies könnte damit zusammenhängen, daß die Magenschleimhaut zu diesem Zeitpunkt noch nicht wieder die normale Temperatur angenommen hat und eine entsprechende Funktionsminderung aufweist. Diese Veränderungen entsprechen denen bei der lokalen Magenkühlung (79, 123, 124). Was aber die Auswirkungen der lokalen Magenkühlung ("gastric cooling") und der Magentiefkühlung ("gastric freezing") unterscheiden sollte, ist gerade die längerdauernde Sekretionsverminderung. Diese konnte bei der offenen Magentiefkühlung nach 30 Minuten nicht erreicht werden. Zwar ist die freie HCL auch in dem 8-wöchigen Beobachtungszeitraum teilweise deutlich vermindert, jedoch zeigt die Darstellung der Gesamtazidität ein deutliches Zusammenfallen der Kurven unabhängig vom zeitlichen Intervall. Für die Erklärung der Diskrepanz zwischen freier und gebundener HCL scheint das Auftreten einer vermehrten Schleimproduktion oder hämorrhagischer Exsudation bedeutungsvoll zu sein. Nach den Untersuchungen von Wangenstein (126), Kolig (71), Marx (80) und Berg (10)

kann eine erhöhte Schleimproduktion eine Hypacidität vortäuschen. Bei den vorliegenden Ergebnissen ist auffallend, daß eine deutliche Reduzierung der freien HCL begleitet ist von einer geringen oder fehlenden Verminderung der Gesamtacidität, oder gar deren Erhöhung. Legt man unter Berücksichtigung der auch unter normalen Verhältnissen schwankenden HCL-Erzeugung die Signifikanzgrenze bei 50 % Verminderung, sowohl bei der freien als auch der gebundenen Salzsäure, so ergibt sich diese Konstellation in der ersten bis achten Woche nur bei 2 von 40 fraktionierten Magensaftbestimmungen (Hund Nr. 24 u. 25). Die anfängliche Säureverminderung kann in Zusammenhang mit passagerer Kälte-Vagotomie und temperaturbedingter Minderfunktion der Schleimhaut gesehen werden. Eine darüberhinaus gehende, länger dauernde Verminderung könnte nur durch zusätzliche Gewebsschädigung erreicht werden, wie dies anscheinend bei Experimenten mit Magentaschen (99, 110, 120, 121) geschah. Hier konnte man offenbar die Schleimhaut weitgehend zerstören, ohne daß es zu einer merklichen Funktionseinbuße des Restmagens kam.

Die Beobachtung der Magentätigkeit unterstützt die Vorstellung anderer Autoren (59, 61, 62, 63) von einer/zeitweiligen Vagusausschaltung.

Bei direkten Temperaturmessungen an der Magenwand hatten sich zwischen einzelnen Arealen Differenzen bis zu 20° C. ergeben (30, 85). Daher ließen sich die Ergebnisse der Magentaschen nicht auf den Gesamtmagen übertragen. Die histologischen Befunde lassen sich übereinstimmend so interpretieren, daß zunehmende Kälteeinwirkung zunehmende Gewebsschäden hervorruft, beginnend mit Ödem über gastritische Veränderungen bis zum tiefen Gewebsdefekt beim Einfrieren. Für den Gesamtmagen bedeutet dies, in Anbetracht der Temperaturdifferenzen, ein Nebeneinander von verschie-

dengradigen Veränderungen, die zu den unterschiedlichen Ergebnissen verschiedener Autoren führten.

Von einer experimentell brauchbaren Methodik ist zu fordern, daß mit ihr größere Nekrosen vermieden werden können. Das führt dann aber zwangsläufig dazu, daß andere Magenabschnitte nur leicht gekühlt werden und eine nur kurzfristige Funktionseinbuße erleben. Über die Dauer der durch lokale Hypothermie provozierten Schleimbildung ist nichts bekannt.

VI. Stellungnahme zur Magentiefkühlung als klinisches Verfahren und als physiologisches Experiment

Aufgrund eines sorgfältigen Studiums der Literatur kommen wir zu dem Ergebnis, daß sichere Beweise für die Wirksamkeit der Magentiefkühlung auf die Ulcuskrankheit nicht vorliegen. Grossmann (42) fordert für die Bewertung einer physikalischen Methode die gleichen Maßstäbe wie bei der Beurteilung eines Medikamentes. Berücksichtigt man die Tatsache, daß gerade das Magen-Zwölffingerdarmgeschwür mit spontanen Exacerbationen und Remissionen einhergeht, so muß man die Mitteilungen über eine erfolgreiche Behandlung mit Zurückhaltung zur Kenntnis nehmen. Stellt man nun diesen, nicht eindeutig nachgewiesenen Wirkungen die im Schrifttum mitgeteilten Komplikationen gegenüber, so ist die Aussage berechtigt, daß die Diskussion über die Magenvereisung als therapeutische Maßnahme bei Ulcusleiden einen gewissen Abschluß erreicht hat.

Als physiologisches Experiment haben sowohl die Magenvereisung wie auch die Magenköhlung zu einer Vielzahl von Versuchen geführt, die sich nicht nur auf den Magen, sondern auch auf andere Organe bezogen. In bestimmten, ausgewählten Fällen hat die lokale Magenköhlung als Palliativmaßnahme bei akuten, gastrointestinalen Blutungen auch heute noch eine Berechtigung. Der Einfluß der Köhlung auf den Ablauf der akuten Pankreatitis ist noch zu wenig erforscht, als daß sich jetzt schon ein abschließendes Urteil fällen ließe.

Wir haben durch unsere Versuche zeigen können, daß der direkte Kontakt der Magenschleimhaut mit einer tiefgeköhlten Flüssigkeit nicht unbedingt zum Gewebsuntergang und zum Tode der Tiere führen muß. 24 von 30 Hunden überlebten. Aus unseren Experimenten geht weiterhin hervor, daß unter unseren speziellen Versuchsbedingungen - wobei der Einfluß des Narkosemittels und der Narkosetiefe besonders zu beachten ist - der Magen beim Hund offen durchströmt werden kann ohne daß ein Reflux durch die Cardia entsteht und zur Aspiration führt und ohne daß das flüssige Kóhlmittel in den Darm abfließt. Ohne jeglichen Hinweis auf eine mögliche klinische Anwendung, stellen wir diese Methode zur Diskussion.

VII. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit berichtet über 30 Hundeversuche, in denen der Magen mit einer eigenen Methode offen, d.h. ohne Verwendung eines Ballons tiefgeköhlt wurde. Direkte Temperaturmessungen an der Magenvorderwand zeigten, daß der Gefrierpunkt des Magengewebes von -2°C nicht unterschritten wurde. Ein- und Rückflußtemperaturen erlauben keinen Rückschluß auf die Temperatur der Magenwand oder des Mageninhaltes. Es konnte gezeigt werden, daß der Magen, unter den Versuchsbedingungen festverschlossen bleibt und kein Kóhlmittelverlust in den Darm eintritt. Die Salzsäureproduktion war nur anfangs eindeutig vermindert. In dem Beobachtungszeitraum von 1 bis 8 Wochen war die freie HCl nur bei stärkeren Schleimbeimengungen reduziert. Die Gesamtaacidität wies in diesen Fällen nur eine geringe Veränderung auf.

Es wird weiterhin über die experimentellen und klinischen Ergebnisse anderer Autoren berichtet und abschließend zu dem Verfahren kritisch Stellung genommen.

LITERATUR

1. Allcock, E.A., Carpenter, A.M., Bernstein, E.F. und O.H. Wangenstein:
The histological effects of gastric freezing
Fed.Proc. 22:275, 1963
2. Allcock, E.A., Carpenter, A.M., Bernstein, E.F., Peter, E.T. und O.H. Wangenstein:
Structural changes following gastric freezing
Surgery 53:764, 1963
3. Antiles, L., Iida, J., McCulloch, K. und C.S. Welch:
A new apparatus for gastric hypothermia
Surgery 52:788, 1962
4. Artz, C.P., McFarland, J.B. und W.O. Barnett:
Clinical evaluation of gastric freezing for peptic ulcer
Ann.Surg. 159:758, 1964
5. Artz, C.P., McFarland, J.B. und C.T. Fitts:
Mucosal changes following gastric freezing
Amer.J.Surg. 107:277, 1964
6. Barnard, C.N.:
Hypothermia: A method of intragastric cooling
Brit.J.Surg. 44:296, 1956
7. Barner, H.B., Collins, C.H., Jones, T.J. und T.B. Garlick:
Morphology of human stomach after therapeutic freezing
Arch.Surg. 90:358, 1965
8. Berg, C.D. und E.M. Nanson:
Effects of gastric freezing on gastric secretion in dogs
Surg.Forum 14:352, 1963
9. Berg, C.D. und E.M. Nanson:
Effects of antral freezing on isolated denervated gastric pouch secretion
Surg.Gynec.Obstet. 119:583, 1964
10. Berg, C.D. und E.M. Nanson:
Effects of gastric freezing on the isolated denervated gastric pouch in dogs
Canad.Med.Ass.J. 90:1337, 1964
11. Bernay, P., Marion, P., Gounot, J., Houver, A., Estanove, S., Estanove, J.F. und J. Gretin:
Nos premieres observations de congelation gastrique dans l'ulcus
(Technique de Wangenstein)
Arch.Mal.Appar.Dig. 52:989, 1963
12. Bernstein, E.F., McFee, A.S., Goodale, R.L., Madsen, A.J. und O.H. Wangenstein:
Treatment of postgastrectomy stomal ulcer by gastric freezing
Arch.Surg. 87:13, 1963

13. Bernstein, E.F., Goodale, R.L., McFee, A.S., Madsen, A.J., Delaney, J.P. und O.H. Wangenstein:
Interim report on results of gastric freezing for peptic ulcer
J. A. M. A. 187:436, 1964
14. Bernstein, E.F., Goodale, R.L., McFee, A.S., Madsen, A.J., Allcock, E.A. und O.H. Wangenstein:
Rationale and results of gastric freezing for peptic ulcer
Amer.J.Surg. 107:268, 1964
15. Bernstein, E.F., Sosin, H., Madsen, A.J., McFee, A.S., Goodale, R.J., Allcock, E.A. und O.H. Wangenstein:
Results of gastric freezing for peptic ulcer
Univ.Minn.Med.Bull. 34:108, 1962
16. Bernstein, E.F., Sosin, E., Madsen, A.J., McFee, A.S., Goodale, R.J., und O.H. Wangenstein:
An interim report on the results of gastric freezing for peptic ulcer
Gastroenterology 44:817, 1963
17. Blumgart, L.H., Kay, A.W., Naylor, F.D. und J. Kugler:
Experimental studies with gastric freezing
Gastroenterology 47:291, 1964
18. Clapp, P., Gilat, T., Tayao, M.S., Creemers, J. und P. Sherlock:
Structural and functional changes after gastric freezing
Surg.Forum 14:349, 1963
19. Colcher, H., Smith, R. und S.L. Wangenstein:
Postfreezing gastritis: Gastroscopic findings
Gastroenterology 44:821, 1963
20. De Forest, R.E.:
Gastric freezing
J. A. M. A. 187:1032, 1964
21. Demling, L.: Kommentar:
Magenvereisung Deutsch.Med.Wschr. 31:1370, 1965
22. Demling, L., Ottenjann, R. und M. Classen:
Einfrieren des Magens zur Behandlung des rezidivierenden Zwölffingerdarmgeschwürs
Gastroenterologia 100:65, 1963
- 22a Demling, L.: Diskussionsbeitrag:
Langenbeck: Arch.Klin.Chir. 308:369/1964
23. Doberneck, R.C., Bernstein, E.F., Goodale, R.L., Delaney J.P. und O.H. Wangenstein:
Quantitation of morphologic changes in canine stomach after gastric freezing
Arch.Surg. 91:575, 1965
24. Doyle, J.C. und E.J. Williams:
Elective treatment of duodenal ulcer by gastric freezing
Brit.J.Surg. 51:778, 1964

25. Dohmen, M., von Hobe, A. und H. Schütt:
Referat Magentiefkühlung
Zbl.Chir. 52:2526,1965
26. Drube, H. und E. Kricke:
Tierexperimentelle Untersuchungen über die morphologischen
Auswirkungen einer Erfrierung und Unterkühlung des Magens
Klin.Wschr.12:577,1964
27. Fisher, H.E. und I.N. Hunt:
The inorganic components of gastric secretion
J. Physiol (London) 3:138,1950
28. Gelb, M.A., Baronofski, D.I. und H.D. Janowitz:
The effect of vagotomy and pyloroplasty on the maximal
acid response to histamine
Gut 2.240,1961
29. Gibbons, W.D.:
Gastric hypothermia (Wangensteen): Utilization of this
method in a case of hematemesis
Med.J.Aust. 1:636,1964
30. Gibbons, W.D.:
Profound gastric hypothermia (Wangensteen): Some preliminary
observations
Med.J.Aust. 51:982,1964
31. Gillespie, I.E., Clark, D.H., Kay, A.W. und H.I. Tankell:
Effect of antrectomy, vagotomy with gastrojejunostomy, and
antrectomy with vagotomy on the spontaneous and maximal
gastric acid output in man
Gastroenterology 38:361,1960
32. Gillespie, I.E. und A.W. Kay:
Effect of medical and surgical vagotomy on the
augmented histamine test
Brit.M.J. 1:1557,1961
33. Gilat, T., Clapp, P., Sherlock, P., Creemers, J.,
Tayao, M.S., Lipkin, M. und T.P. Almy:
Effects of freezing on the gastric mucosa in dogs
Gastroenterology 46:680,1964
34. Girardet, R., Gliedmann, M.L., Wacks, J. und K.E. Karlson:
Experimental gastric freezing as protection against
histaminprovoked ulcers: The role of balloon pressure
and relation of temperature to gastric necrosis
Surgery 56:1091,1964
35. Goodale, R.L.:
Progress in gastric freezing
Arch.Surg. 89:1060,1964
36. Goodale, R.L., Bernstein, E.F., Soucheray, J. und O.H.
Wangensteen:
Effect of duodenal freezing on the secretion mechanism
Proc.Soc.Exp. Biol.Med. 112:738,1963

37. Griffin, B.G., Arnold, W.T., Curb, D.L., Lummis, F.R.,
Nelson, R.L. und O.H. Robins:
Gastric hypothermia and freezing
Southern.Med.J. 56:680,1963
38. Griffen, W.O., Castaneda, A., Salmon, P.A., Nicoloff, D.,
Wempner, J. und O.H. Wangenstein:
The effect of local hypothermia on the gastric mechanism
of the antrum
Surgery 47:529,1960
39. Griffen, W.O., Nicoloff, D.M., Castaneda, A. und
O.H. Wangenstein:
The role of the antrum in post-cooling hypersecretion
Surg.Forum 14:357,1963
40. Griffen, W.O., Salmon, P.A., Castaneda, A., Nicoloff, D.
und O.H. Wangenstein:
Local gastric hypothermia in the treatment of massive
upper gastrointestinal hemorrhage. With a discussion of
techniques
Minnesota Med. 43:299,1960
41. Grözinger, K.H., Hochberg, K. und A. Yolac:
Die lokale Magenhypothermie
Chirurg 35:347,1964
42. Grossmann, M.J.:
- Frozen stomachs-proceed with caution
Gastroenterology 44:726,1963
43. Heikel, H.V.:
Est-il possible de réaliser un gastrectomie physiologique
par perfusion gastrique à -20°?
Concours Med. 85:1031,1963
44. Heimbürger, I., Teramoto, S. und H.B. Shumaker:
Influence of general hypothermia and local gastric
cooling on portal blood flow
Surgery 47:534,1960
45. Heineken, T.S. und R.E. Rich:
Gastric freezing, a preliminary report
Amer.J.Gastroent 39:648,1963
46. Heineken, T.S. und C.H. Smith:
Das Mageneinfrieren
Z. Gastroenterol 1:18,1964
47. Henderson, R.D. und N.T. McPhedran:
A cheap, effective gastric cooling apparatus for the
control of gastrointestinal hemorrhage
Canad.Med.Ass.J. 90:1293,1964
48. Henning, N., Schütz, E. und K. Heinkel:
Das "Einfrieren des Magens". Eine neue Methode in der
Behandlung von Magenkrankheiten
Z. Gastroenterol. 2. 162,1963
49. Henning, N.:
Ist die Magenvereisung praxisreif? Antwort auf Anfrage
Med.Welt S.2288,1964

50. Hightower, N.C.:
Gastric freezing
Gastroenterology 46:240,1964
51. Hitchcock, C.R., Bitter, J.E., und R.D. Sutherland:
Clinical evaluation of gastric freezing for duodenal ulcer
J. A. M. A. 188:409,1964
52. Hoedemaeker, P.J., Bijlsma, P.J. und N. Hellemens:
Modifications histologiques apres congelation gastrique
Arch.Mal.Appar.Dig. 53:1185,1964
53. Höflich, E.:
Magenunterkühlung als Behandlungsmethode von Duodenalulcera
und akuten Blutungen im Magenbereich
Med.Welt 51:2610,1963
54. Höflich, E.:
Magenunterkühlung
Med.Welt 8. 2757,1964
55. Holland, R.H. und D. Morkovin:
Complications of gastric freezing
J. A. M.A. 186:863,1963
56. Holt, M.H., Benevenuto, R. und F.J. Lewis:
General hypothermia with intragastric cooling
Surg.Gynec.Obstet. 107:251,1958
57. Holt, M.H.:
A simple cooling device for treatment of upper gastrointestinal
bleeding
Surgery 50:728,1961
58. Holt, M.H.:
Gastric cooling for upper g.i. bleeding: A simplified
technique and its clinical trial
W.Virginia Med.J. 58:338,1962
59. Hubel, K.A., Faber, L., Kent, T.H., Clifton, J.A. und
E.E. Mason:
The effect of gastric freezing on vitamin B12 absorption,
acid secretion, tissue morphology and serum enzymes
Amer.J.Dig.Dis. 9:328,1964
60. Karacadag, S. und A.P. Klotz:
Side effects and complications of gastric freezing
J. A. M. A. 188:1151,1964
61. Karacadag, S. und A.P. Klotz:
A physiologic interpretation of gastric freezing in
human
Amer.J.Dig.Dis. 9:319,1964
62. Karacadag, S. und A.P. Klotz:
Gastric "freezing" in peptic ulcer. An evaluation of 100
cases
Ann.Intern.Med. 61:645,1964
63. Karacadag, S. und A.P. Klotz:
Physiological mechanism of human gastric "freezing"
Clin.Res. 11:292,1963

64. Karacadag, S. und A.P. Klotz:
Multiple gastric "freezing"
Clin.Res. 12:209,1964
65. Kauvar, A.J., Karsh, H.B. und G. Hermann:
Gastric freezing. A clinical evaluation
Arch.Surg. 89:985,1964
66. Khalil, H.H. und R.C. McKeith:
A simple method of raising and lowering body temperature
Brit.Med.J.2:274,1954
67. Khalil, H.H.:
Hypothermia by internal cooling
Lancet 1:185, 1957
68. Klotz, A.P., Karacadag, S. und M. Lubos:
Clinical and laboratory experience with gastric freezing
Gastroenterology 46:747,1964
69. Klotz, A.P., und J.B. Christodouloupoulos:
The secretory physiology of gastric freezing
Amer.J.Dig.Dis. 10:31, 1965
70. Kolig, G. und F.W. Marx:
Gastric freezing or gastric frostbite?
Arch.Surg. 90:182,1965
71. Kolig, G. und F.W. Marx:
Das Frieren des Magens zur Behandlung des peptischen
Geschwürs, eine therapeutische Möglichkeit?
Langenbeck. Arch.klin.Chir. 309:133,1965
72. Leading article: gastric freezing
Lancet II, p. 679, 1964
73. Léger, L. und J.C. Patel:
La refrigeration oeso-gastrique: L'appareillage et son
emploi au cours des hemorragies oeso-gastro-duodenales
Presse Med. 71:1973,1963
74. Léger, L. und J.C. Patel:
La refrigeration oeso-gastrique: II. Traitement de la
maladie ulcereuse par la congelation gastrique ("freezing")
Presse Med. 71:2136,1963
75. Levy, E., Buboia, F., Pottier-Sperry, F. und J. Loygue:
La réfrigération viscérale modérée
Presse Med. 72:7,1964
76. Lindner, H.:
Muß vor der Methode des Mageneinfrierens gewarnt werden?
Med.Welt p.1253,1964
77. Lippmann, H.N., Morgenstern, L. und J.F. Panish:
Etiology and prevention of gross mucosal lesions seen
after gastric freezing
J. A. M. A. 187:265,1964
78. Lummis, F.R. und B.G. Griffin:
Complications of gastric hypothermia
Texas J.Med. 59:882,1963

79. Mackenzie, W.C., Pawluk, W. und K. Kowalewski:
Local gastric hypo- and hyperthermia and plasma pepsinogen
concentration in gastric veins of dogs
A.M.A.Arch.Surg. 80:733, 1960
80. Marx, F.W. und G. Kolig:
Hemorrhagic necrosis following gastric freezing
Surg.Gynec.Obstet. 119:1276, 1964
81. McFarland, J.B., Artz, C.P. und C.T. Fitts:
Gastric freezing for duodenal ulcer
Amer.Surgeon 30:53, 1964
82. McFarland, J.B., Fitts, C.T. und C.P. Artz:
Mucosal damage following gastric freezing: A warning
Surg.Forum 14:354, 1963
83. McIlrath, D.C.:
Some considerations relevant to gastric freezing
Amer.J.Gastroenterol. 41:479, 1965
84. McIlrath, D.C. und G.A. Hallenbeck:
Review of gastric freezing
J. A. M. A. 190:715, 1964
85. McIlrath, D.C., Hallenbeck, G.A., Allen, H.A., Mann, C.V.,
Baltes, E.J., Brown, A.L. und R.A. Rovelstad:
Gastric freezing: An experimental study
Gastroenterology 45:374, 1963
86. McSweeney, E.D., Melnyk, C.S., Deshpande, P.J., Benson, J.A.
und S.W. Jacob:
The supercooled stomach
Surg.Forum 14:347, 1963
87. Melnyk, C.S., Jacob, S.W. und J.A. Benson:
Gastric freezing in dogs
Clin.Res. 12:85, 1964
88. Meredith, J.H., Myers, R.T. und H.H. Bradshaw:
Acid secretion in stomach pouches made after freezing
the stomach
Ann.Surg. 158:440, 1963
89. Nabseth, D.C.:
Studies on the effect of intragastric cooling on acute
experimental pancreatitis
Surgery 47:542, 1960
90. Nabseth, D.C., Seletz, J.M., Gentin, S., Gottlieb, L.S.
und N. Zamcheck:
Gastric freezing for peptic ulceration in man-a note of
caution
New Eng.J.Med. 270:603, 1964
91. Nagel, M.:
Lokale Hypothermie des Magens
Deutsch.Med.Wschr. 87:2089, 1962

92. Nicoloff, D., Griffen, W.O., Salmon, P.A., Peter, E.T. und O.H. Wangenstein:
Local gastric hypothermia in the management of massive gastrointestinal hemorrhage
Surg.Gynec,Obstet. 114:495,1962
93. Crahood, R.C., Wangenstein, S.L. und W.K. Luke:
Physiologic effects of gastric hypothermia: The effect on renal blood flow, renal plasma flow, and glomerular filtration rate in the normal anesthetized dog
Surgery 50:565,1961
94. Ottenjann, R.:
Indikation, Risiko und Erfolge der Magenunterkühlung
Gastroenterologia 101:184,1964
95. Owens, F.J., Brown, C.H., Sullivan, B.H. und LL. Tretbar:
Clinical experiences in gastric freezing for peptic ulcer; a preliminary report
Cleveland Clin.Quart. 31:1,1964
96. Owens, F.J., Brown, C.B. und B.H. Sullivan:
Gastric freezing for peptic ulcer: Observation of gastroscopic, gastric biopsy, cinefluoroscopic and gastric secretory changes
Gastroenterology 46:753,1964
97. Peter, E.T., Bernstein, E.F., Sosin, H., Madsen, A.J., Walder, A.J. und O.H. Wangenstein:
The role of temperature in controlling gastric digestion
J. A. M. A. 182:894,1962
98. Peter, E.T., Bernstein, E.F., Sosin, H., Madsen, A.J., Walder, A.J. und O.H. Wangenstein:
Technique of gastric freezing in the treatment of duodenal ulcer
J. A. M. A. 181:760,1962
99. Peter, E.T., Bernstein, E.F., Walder, A.J., Madsen, A.J., Sosin, H. und O.H. Wangenstein:
Effect of profound gastric hypothermia (gastric freezing) upon various phases of gastric secretion
Surg.Forum 13:269,1962
100. Peter, E.T., Nicoloff, D., Bernstein, E.F., Walder, A.J. und O.H. Wangenstein:
The effect of gastric hypothermia on splanchnic hemodynamics in the dog
J.Surg.Res. 3:32,1963
101. Perry, G.T., Dunphy, J.F., Fruin, R.C. und A. Littmann:
Gastric freezing for duodenal ulcer
Gastroenterology 47:40,1964
102. Reynolds, B.M. und N.D. Scherl:
Paroxysmal atrial fibrillation after gastric freezing
New.Eng. J.Med. 270:1301,1964
103. Rich, R.E. und T.S. Heineken:
Formation of a hypothermia unit in a local hospital
Amer.J.Surg. 41:475,1964

104. Richman, A. und D. Anthony:
Localized gastric hypothermia in massive upper
gastrointestinal bleeding
Amer.J.Gastroent. 37:382,1962
105. Richman, A. und D. Anthony:
Experiences with localized gastric hypothermia in
massive upper gastrointestinal bleeding
Amer.J.Dig.Dis. 8:113,1963
106. Rose, H., Fordtran, J.S., Harrell, R. und B. Friedmann:
A controlled study of gastric freezing for the treatment
of duodenal ulcer
Gastroenterology 47:10,1964
107. Salmon, P.A., Griffen, W.O. und O.H. Wangenstein:
Effect of intragastric temperature changes upon gastric
blood flow
Proc.Soc.Exp. Biol.Med. 101:442,1959
108. Salmon, P.A., Griffen, W.O. und O.H. Wangenstein:
Influence of hypothermia on secretory activity of
rabbit's appendix and on closed duodenal loops
Proc.Soc.Exp. Biol.Med. 101:150,1959
109. Sandler, J.L., Ballinger, W.F. und J.L. Medoff:
Gastric hypothermia induced by gastric lavage without
a balloon
Surg.Gynec.Obstet. 111:784,1960
110. Savage, L.E., Stavney, L.S., Stevenson, J.K., Harkins, H.N.
und L.M. Nyhus:
Secretory studies in frozen Heidenhain pouches
Arch.Surg. 87:690,1963
111. Scott, H.W., Shull, H.J., O'Neill, J.A. und R.E. Richie:
Experimental and clinical appraisal of gastric freezing
for duodenal ulcer
Ann.Surg. 159:769,1964
112. Scott, H.W., O'Neill, J.A., Snyder, H.E. und H.J. Shull:
An evaluation of the long term results of gastric freezing
for duodenal ulcer
Surg.Gynec.Obstet. 121:723,1965
113. Sebus, J. und G.A. Charbon:
Partial vagotomy and gastric secretion in dogs
Gastroenterology 44:311,1963
114. Smith, V.M.:
Zur Behandlung des Ulcus ventriculi durch Einfrieren
des Magens
Fortschr. Med. 10:401,1963
115. Smith, V.M., Sandstrom, R.H., Cruze, K. und R.G. Lancaster:
The effect of gastric freezing upon human subjects:
Gastrosopic and gastric biopsy findings
Southern.Med.J. 57:1035,1964
116. Sutherland, R.D., Bitter, J.E. und C.R. Hitchcock:
Rebound hyperacidity after gastric freezing
Arch.Surg. 89:208,1964

117. Tadzer, I.S.:
Influence of hypothermia on intestinal absorption
Acta Med. Jugosl. 15:302, 1961
118. Vorhees, A.B.:
Experiences with local gastric hypothermia
New York J. Med. 62:2945, 1962
119. Wangenstein, O.H., Goodale, R.L., Delaney, J.P.,
Doberneck, R.C., Engle, J.C. und F.A. Largiader:
Gastric freezing for duodenal ulcer: Potentiation
with vasopressin
Ann. Int. Med. 61:636, 1964
120. Wangenstein, O.H., Peter, E.T., Bernstein, E.F.,
Walder, A.J., Sosin, H. und A.J. Madsen:
Can physiological gastrectomy be achieved by
gastric freezing?
Ann. Surg. 156:579, 1962
121. Wangenstein, O.H., Peter, E.T., Nicoloff, D.M.,
Walder, A.J., Sosin, H. und E.F. Bernstein:
Achieving "Physiological gastrectomy" by gastric
freezing
J. A. M. A. 180:439, 1962
122. Wangenstein, O.H., Root, H.D., Jenson, C.B., Imamoglu, K.
und P.A. Salmon:
Depression of gastric secretion and digestion by
gastric hypothermia. Its clinical use in massive hematemesis
Surgery 44:265, 1958
123. Wangenstein, O.H., Root, H.D., Salmon, P.A. und
W.O. Griffen:
Depressant action of local gastric hypothermia on
gastric digestion. Use in control of massive hematemesis
J. A. M. A. 169:1601, 1959
124. Wangenstein, O.H., Salmon, P.A., Griffen, W.O.,
Paterson, J.R. und F. Fattah:
Studies of local gastric cooling as related to
peptic ulcer
Ann. Surg. 150:346, 1959
125. Wangenstein, S.L.:
Intragastric cooling for upper gastrointestinal
hemorrhages
Surg. Clin. N. Amer. 42:1171
126. Wangenstein, S.L., Barker, H.G., Smith, R.B., Flood, C.A. und
G.J. Berakha:
Gastric "freezing" - An initial clinical study
Amer. J. Surg. 38:31, 1965
127. Wangenstein, S.L., Magill, T., Reber, R., Berakha, G.J.
und T. Tsuji:
Gastric "freezing"
Arch. Surg. 90:280, 1965

128. Wangenstein, S.L., Orahoad, R.C., Luke, W.K. und W.V. Healy:
Physiologic effects of gastric hypothermia: The effect on estimated hepatic blood flow in the normal anesthetized dog
Surgery 50:651, 1961
129. Wangenstein, S.L., Orahoad, R.C., Voorhees, A.B., Smith, R.B. und W.V. Healy:
Intragastric cooling in the management of hemorrhage from the upper gastrointestinal tract
Amer.J.Surg. 105:401, 1963
130. Wangenstein, S.L. und W.H. Smith:
A gastric hypothermia machine
Surgery 47:924, 1960
131. Wangenstein, S.L., Smith, R.B., Barker, H.G., Magill, T., Reber, R. und C.A. Flood:
Treatment of duodenal ulcer with gastric hypothermia: A controlled study
Gastroenterology 46:766, 1964
132. Welch, C.S.:
Management of massive bleeding from esophageal varices and indeterminate gastric lesions
New York J.Med. 62:2947, 1962
133. Withe, R.R., Hightower, N.C. und R. Adalid:
Problems and Complications of Gastric Freezing
Ann.Surg. 159:765, 1964
134. Zollinger, R.W. und J.L. Henry:
Hypothermia in treatment of esophageal hemorrhage
Clin.Med. 69:2683, 1962
135. Zucco, E., Mirelli, E.;
Modificazioni dell'attività cardiaca in corso di ipotermia gastrica
Arch.ital.Chir. 41:66, 1965

Mein Lebenslauf

Ich, Harald Schütt, wurde am 8. März 1939 als Sohn des Berufssoldaten Erwin Schütt und seiner Ehefrau Gerda, geborene Geist in Wismar geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Wismar von 1946 bis 1953 ging ich bis 1956 zur Oberschule in Bad Doberan und bestand 1957 das Abitur an der Abend-Oberschule in Rostock.

Im Herbst 1957 kam ich in die Bundesrepublik und war bis 1958 in Unkel/Rhein als Fabrikarbeiter tätig. Anschließend nahm ich an einem Sonderkur teil, durch den ich die Anerkennung der Hochschulreife erlangte.

Mein Studium begann ich im Sommersemester 1959 in Bonn und legte hier 1960 die naturwissenschaftliche und 1962 die ärztliche Vorprüfung ab. Das Studium in den klinischen Semestern wurde an den Universitäten Innsbruck und Köln fortgesetzt und 1966 mit dem Staatsexamen in Bonn beendet.

Die zweijährige Medizinalassistentenzeit absolvierte ich am Kreiskrankenhaus in Bernkastel-Kues.

Nach der Approbation am 1. April 1968 habe ich an der Chirurgischen Universitätsklinik Kiel in der Anästhesieabteilung meine Fachausbildung begonnen.

